



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020021648-8 A2



(22) Data do Depósito: 13/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 26/01/2021

(54) Título: INIBIDORES DE MCL-1

(51) Int. Cl.: A61K 31/553; C07D 513/08; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/05/2018 US 62/671,306; 24/10/2018 US 62/749,918.

(71) Depositante(es): GILEAD SCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): HANG CHU; JUAN A. GUERRERO; ANNA E. HURTLEY; TAE H. HWANG; LAN JIANG; DARRYL KATO; TETSUYA KOBAYASHI; JOHN E. KNOX; SCOTT E. LAZERWITH; XIAOFEN LI; DAVID W. LIN; JONATHAN WILLIAM MEDLEY; MICHAEL L. MITCHELL; DEVAN NADUTHAMBI; ZACHARY NEWBY; VICKIE H. TSUI; NEIL H. SQUIRES; WILLIAM J. WATKINS; CHANDRASEKAR VENKATARAMANI; HONG YANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2019032053 de 13/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/222112 de 21/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 22/10/2020

(57) Resumo: A presente invenção de um modo geral refere-se a compostos e composições farmacêuticas que podem ser usados em métodos para o tratamento de câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE MCL-1"**.

REFERÊNCIAS CRUZADAS A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisional Norte-americano No. 62/671.306, depositado em 14 de maio de 2018, e Pedido Provisional Norte-americano No. 62/749.918, depositado em 24 de outubro de 2018, ambos os quais são neste documento incorporados em sua íntegra.

CAMPO

[002] A presente invenção refere-se, em geral, a certos compostos que inibem MCL-1, composições farmacêuticas compreendendo os compostos, uso dos compostos para tratar cânceres, e métodos de preparação dos compostos.

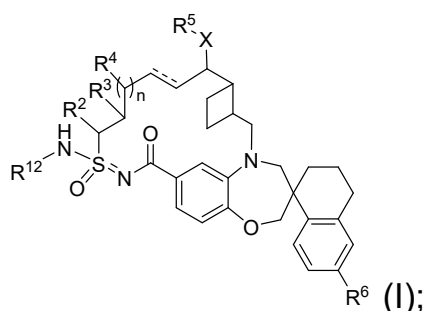
ANTECEDENTE

[003] Apoptose (morte celular programada) é um processo para eliminação de células indesejadas ou potencialmente perigosas de um organismo. Evitar a apoptose é fundamental para o desenvolvimento e crescimento sustentado de tumores. A proteína 1 da leucemia de células mieloides (MCL-1, também abreviada como Mcl-1 ou MCL1) é um membro antiapoptótico da família de proteínas Bcl-2. MCL-1 é superexpressa em muitos tipos de câncer. A superexpressão de MCL-1 impede que as células cancerosas sofram apoptose. A pesquisa mostrou que os inibidores de MCL-1 podem ser usados para tratar cânceres. Assim, existe a necessidade de novos compostos que inibam MCL-1.

BREVE SUMÁRIO

[004] A necessidade anterior é abordada pela presente invenção. Em particular, inibidores de MCL-1 são fornecidos aqui.

[005] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de acordo com a Fórmula (I):



em que: --- é uma ligação única ou dupla;

X é O ou NR^7 ;

R^{12} é hidrogênio ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquini-la, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, $-\text{OR}^7$, ou $-\text{NR}^8\text{R}^9$, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e hetero-arila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, $-\text{OR}^7$, C_{1-6} heteroalquila, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 3 a 12 membros, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CN}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^7$, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}^7$, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou

heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^6 é hidrogênio ou halo;

cada R^7 é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por de 1 a 5 R^{10} ;

cada R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^8 e R^9 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 R^{10} ;

cada R^{10} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou dois grupos R^{10} formam uma C_{3-10} cicloalquila fundida, espiro, ou em ponte ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

cada C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclo de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^a e R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila,

C₂₋₆ alquenila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^a e R^b juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam a heterociclila de 3 a 12 membros em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R²⁰;

cada R²⁰ é independentemente C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, hidroxila, C₁₋₆ alcóxi, amino, -CN, -C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆ alquila), -C(O)N(C₁₋₆ alquil)₂, -COOH, -C(O)C₁₋₆ alquila, -C(O)OC₁₋₆ alquila, ou halogênio;

n é 0, 1, ou 2;

p é 0, 1, ou 2; e

q é 0, 1, ou 2;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[006] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável é fornecida neste documento.

[007] Em algumas modalidades, um método de inibição de MCL-1 em um paciente que compreende a administração de um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao paciente é fornecido neste documento.

[008] Em algumas modalidades, um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende a administração de um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao paciente é fornecido neste docu-


mento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[009] A menos que o contexto requeira de outro modo, em todo o presente relatório descritivo e reivindicações, a palavra "compreender" e variações da mesma, tais como, "compreende" e "compreendendo" devem ser construídas em um sentido aberto, inclusivo, isto é, como "incluindo, porém não limitado a".

[0010] Um prefixo tal como "C_{u-v}" ou (C_u-C_v) indica que o seguinte grupo tem de u a v átomos de carbono, onde u e v são números inteiros. Por exemplo, "C₁₋₆ alquila" indica que o grupo alquila tem de 1 a 6 átomos de carbono.

[0011] Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -C(O)NH₂ é ligado por meio do átomo de carbono. Um traço na frente ou no final de um grupo químico é uma matéria de conveniência; grupos químicos podem ser representados com ou sem um ou mais traços sem perda do seu significado normal. A menos que quimicamente ou estruturalmente requerido, nenhuma direcionalidade é indicada ou implicada pela ordem em que um grupo químico é escrito ou nomeado.

[0012] Uma linha irregular em um grupo químico como mostrado abaixo, por exemplo,  indica um ponto de ligação, isto é, mostra a ligação rompida pela qual o grupo é conectado a outro grupo descrito.

[0013] O termo "substituído" significa que um ou mais átomos de hidrogênio em um hidrocarboneto é substituído por um ou mais átomos ou grupos diferentes de hidrogênio, contanto que a valência normal do átomo ou dos átomos de carbono designados não seja excedida. Um "substituinte" é um átomo ou grupo que substitui um átomo de hidrogênio ou hidrocarboneto quando é "substituído." A menos que de outro modo especificado, onde um grupo é descrito como opcional-

mente substituído, quaisquer substituintes do grupo são em si não substituídos.

[0014] O termo "cerca de" refere-se a um valor ou parâmetro \pm 10% da quantidade indicada.

[0015] Como aqui usado, "alquila" é um hidrocarboneto monovalente saturado linear ou ramificado. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não estão limitados a, metila (Me, $-\text{CH}_3$), etila (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propila (*n*-Pr, *n*-propila, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propila (*i*-Pr, *i*-propila, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butila (*n*-Bu, *n*-butila, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propila (*i*-Bu, *i*-butila, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butila (*s*-Bu, *s*-butila, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propila (*t*-Bu, *t*-butila, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentila (*n*-pentila, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentila ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butila ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butila ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexila ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentila ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentila ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentila ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), e 2,3-dimetil-2-butila ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

[0016] "Alquenila" refere-se a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbon-carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, butadienila (incluindo 1,2-butadienila, e 1,3-butadienila).

[0017] "Alcóxi" como aqui usado refere-se a um radical da fórmula $-\text{OR}_A$ onde R_A é um radical alquila como acima definido. Exemplos não limitantes de alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi, e butóxi.

[0018] "Alquinila" refere-se a um grupo alifático contendo pelo me-

nos uma ligação tripla carbono-carbono.

[0019] "Arla" refere-se a um grupo carbocíclico aromático monoradical ou dirradical que possui um único anel (por exemplo, monocíclico) ou múltiplos anéis (por exemplo, bicíclico ou tricíclico) incluindo sistemas de anel fundido em que um ou mais anéis fundidos são totalmente ou parcialmente insaturados. Exemplos não limitantes de grupos arila como aqui usados incluem fenila, naftila, fluorenila, indanila, tetra-hidroindanila, e antrila. Arila, entretanto, não abrange ou se sobrepõe de alguma maneira com heteroarila definida abaixo. Se um ou mais grupos arila são fundidos com um anel heteroarila, o sistema de anel resultante é heteroarila. A classificação de mono ou dirradical indica se o grupo arila termina a cadeia (monorradical) ou está dentro de uma cadeia (dirradical). A definição acima não impede substituintes adicionais sobre o grupo arila. Por exemplo, como aqui usado, o grupo arila em "A-aril-B" é um dirradical, ao passo que o grupo arila em "A-B-arila" é monorradical, embora substituintes adicionais possam estar presente em cada grupo arila.

[0020] O termo "arilóxi" refere-se ao grupo -O-arila.

[0021] "Cicloalquila" refere-se a um grupo alquila cíclico saturado ou parcialmente saturado tendo um único anel ou múltiplos anéis incluindo sistemas de anel fundido, em ponte, e espiro. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e ciclohexila.

[0022] "Halo" e "halogênio" são usados aqui para se referir a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) e iodo (-I).

[0023] O termo "haloalquila" como aqui usado refere-se a uma alquila como aqui definido, em que um ou mais átomos de hidrogênio da alquila são independentemente substituídos por um substituinte de halogênio, que podem ser iguais ou diferentes. Por exemplo, C₁₋₆ haloalquila é a C₁₋₆ alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio da C₁₋₆

alquila foram substituídos por um substituinte halo. Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas não estão limitados a, fluorometila, fluoroclorometila, difluorometila, difluoroclorometila, trifluorometila, 1,1,1-trifluoroetila, e pentafluoroetila.

[0024] "Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila no qual um ou mais dos átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogênio associados) são cada qual independentemente substituído pelo mesmo ou diferente grupo heteroatômico. O termo "heteroalquila" inclui cadeia saturada não ramificada ou ramificada tendo átomos de carbono e heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre, fósforo, e oxigênio. Os heteroátomos dentro da "heteroalquila" podem ser oxidados, por exemplo -N(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-. Exemplos de grupos heteroalquila incluem -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, e -CH₂NRCH₃, onde R é hidrogênio ou alquila.

[0025] "Heteroarila" refere-se a um grupo aromático monorradical ou dirradical que possui um único anel, múltiplos anéis, ou múltiplos anéis fundidos, com um ou mais heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Os heteroátomos dentro da "heteroarila" podem ser oxidados, por exemplo, -N(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-. O termo inclui sistemas de anel fundido nos quais um ou mais anéis são totalmente ou parcialmente insaturados. A classificação de mono ou dirradical indica se o grupo heteroarila termina a cadeia (monorradical) ou está dentro de uma cadeia (dirradical). A definição acima mencionada não exclui substituintes adicionais sobre o grupo heteroarila. Por exemplo, o grupo heteroarila em "A-heteroaril-B" é um dirradical ao passo que o grupo heteroarila em "A-B-heteroarila" é monorradical, embora substituintes adicionais possam estar presente sobre cada grupo heteroarila. Heteroarila não abrange ou se sobrepõe com a arila como acima definido. Exemplos não limitantes de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, aze-

pinila, acridinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzindolila, benzodioxolila, benzofuranila, benzooxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzo[b][l,4]dioxepinila, 1,4-benzodioxanila, benzonaphthofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzodioxinila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila, benzotienila (fenila), benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[l,2-a]piridinila, carbazolila, cinnolinila, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furanonila, isotiazolila, imidazolila, indazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazolila, naphthyridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 1-oxidopiridinila, 1-oxidopirimidinila, 1-oxidopirazinila, 1-oxidopiridazinila, 1-fenil-1H-pirrolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, quinazolinila, quinoxalila, quinolinila, quinuclidinila, isoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, e tiofenila.

[0026] O termo "heteroarilóxi" refere-se ao grupo -O-heteroarila.

[0027] O termo "heterociclila," "heterociclo," ou "heterocíclico" refere-se a um grupo saturado ou insaturado monorradical ou dirradical que possui um único anel ou múltiplos anéis condensados que possuem um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre, fósforo, e/ou oxigênio dentro do anel. Os heteroátomos dentro da "heterociclila" podem ser oxidados, por exemplo -N(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-. Uma heterociclila pode ser um único anel ou múltiplos anéis em que os múltiplos anéis podem ser fundidos, em ponte, ou espiro. Qualquer anel não aromático contendo pelo menos um heteroátomo é considerado uma heterociclila, independente da ligação (isto é, pode ser ligado por meio de um átomo de carbono ou um heteroátomo). Grupos heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, azetidinila, dioxolanila, tienil[1,3]ditianila, deca-hidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octa-hidroindolila, oc-

ta-hidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetra-hidrofurila, thietanila, tritianila, tetra-hidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, e 1,1-dioxo-tiomorfolinila.

[0028] O termo "ciano" refere-se ao grupo -CN.

[0029] O termo "oxo" refere-se a um grupo =O.

[0030] O termo "carbóxi" refere-se a um grupo -C(O)-OH.

[0031] "Isômeros" são compostos diferentes que têm a mesma formula molecular. Isômeros incluem eestereoisômeros, enantiômeros e diastereômeros.

[0032] "Estereoisômeros" são isômeros que diferem apenas na maneira pela qual os átomos são dispostos no espaço.

[0033] "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens de espelho que não se sobrepõem. Uma mistura de 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O símbolo "(±)" é usado para designar uma mistura racêmica onde apropriado.

[0034] "Diaestereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens de espelho um do outro.

[0035] Como aqui usado, "tratamento" ou "tratar" é um método para a obtenção de resultados benéficos ou desejados. Para os propósitos da presente invenção, resultados benéficos ou desejados incluem, mas não estão limitados a, alívio de um sintoma e/ou diminuição da extensão de um sintoma associado com uma doença ou condição. Em uma modalidade, "tratamento" ou "tratar" inclui um ou mais dos seguintes: a) inibição da doença ou condição (por exemplo, redução de um ou mais sintomas resultantes da doença ou condição, e/ou diminuição da extensão da doença ou condição); b) retardamento ou interrupção do desenvolvimento de um ou mais sintomas associados

com a doença ou condição (por exemplo, estabilizando a doença ou condição, retardando o agravamento ou progressão da doença ou condição); e c) aliviando a doença ou condição, por exemplo, causando a regressão de sintomas clínicos, melhorando o estado de doença, retardando a progressão da doença, aumentando a qualidade de vida, e/ou prolongando a sobrevivência.

[0036] Como aqui usado, "prevenir" ou "prevenindo" refere-se a um regime que protege contra o início de uma doença ou distúrbio de modo que os sintomas clínicos da doença ou distúrbio não se desenvolvam. Desse modo, "prevenção" refere-se à administração de uma terapia a um indivíduo antes dos sinais da doença serem detectáveis no indivíduo. O indivíduo pode ser um indivíduo em risco de desenvolver a doença ou distúrbio, tal como um indivíduo que tem um ou mais fatores de risco conhecidos estarem associados com o desenvolvimento ou início da doença ou distúrbio.

[0037] Como aqui usado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade que é eficaz para eliciar a resposta médica ou biológica desejada, incluindo a quantidade de um composto que, quando administrado a um indivíduo para o tratamento de uma doença é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A quantidade eficaz variará dependendo do composto particular, e características do indivíduo a ser tratado, tal como idade, peso, etc. A quantidade eficaz pode incluir uma faixa de quantidades. Como é entendido na técnica, uma quantidade eficaz pode ser em uma ou mais doses, isto é, uma dose única ou múltiplas doses podem ser requeridas para obter a finalidade do tratamento desejada. Uma quantidade eficaz pode ser considerada no context de administração de um ou mais agentes terapêuticos, e um único agente pode ser considerado para ser administrado em uma quantidade eficaz se, em conjunto com um ou mais outros agentes, um resultado desejável ou be-

néfico pode ser ou é obtido. Doses adequadas de quaisquer compostos coadministrados podem opcionalmente ser reduzidas devido à ação combinada (por exemplo, efeitos aditivos ou sinérgicos) dos compostos.

[0038] Como aqui usado, "coadministração" inclui administração de dosagens unitárias dos compostos aqui descritos antes ou após administração de dosagens unitárias de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, por exemplo, administração do composto aqui descrito dentro de segundos, minutos, ou horas da administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto da presente invenção é administrada primeiro, seguida dentro de segundos ou minutos por administração de uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Alternativamente, em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida por administração de uma dose unitária de um composto da presente invenção dentro de segundos ou minutos. Em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto da presente invenção é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), por administração de uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), por administração de uma dose unitária de um composto da presente invenção.

[0039] São também fornecidos aqui sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvates, formas tautoméricas, polimorfos, e profármacos dos compostos aqui descritos. "Farmaceuticamente aceitáveis" ou "fisiologicamente aceitáveis" referem-se a compostos, sais, composições, formas de dosagem e outros materiais que são adequados para

uso farmacêutico veterinário ou humano.

[0040] Compostos aqui descritos podem ser preparados e/ou formulados como sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis são sais não tóxicos de uma forma de base livre de um composto que possui a atividade farmacológica desejada da base livre. Estes sais podem ser derivados de bases ou ácidos inorgânicos ou orgânicos. Por exemplo, um composto que contém um nitrogênio básico pode ser preparado como um sal farmaceuticamente aceitável contatando o composto com um ácido inorgânico ou orgânico. Exemplos não limitantes de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, mono-hidrogenofosfatos, di-hidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, Caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xlenossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartaratos, e mandelatos. Listas de outros sais farmaceuticamente aceitáveis adequados são encontrados em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edição, Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0041] Exemplos não limitantes de "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos aqui descritos também incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal de álcali (por exemplo, sódio, potássio), um metal alcalinoterroso (por exemplo, magnésio), amônio e NX_4^+ (em que X é C_1 – C_4 alquila). São também incluídos sais de adição de base, tais como sais de sódio ou potássio.

[0042] Um "estereoisômero" refere-se a um composto preparado dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, mas tendo diferentes estruturas tridimensionais, que não são alternáveis. A presente invenção contempla vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e inclui "enantiômeros", que se referem a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens de espelho que não se sobrepõem.

[0043] Um "tautômero" refere-se a uma mudança de proton de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautômeros de quaisquer dos referidos compostos.

[0044] Um "solvato" é formado pela interação de um solvente e um composto. Solvatos de sais dos compostos aqui descritos são também fornecidos. Hidratos dos compostos aqui descritos são também fornecidos.

[0045] O termo "profármaco" como aqui usado é um derivado biologicamente inativo de um fármaco que após administração ao corpo humano é convertido no fármaco origem biologicamente ativo de acordo com alguma via química ou enzimática.

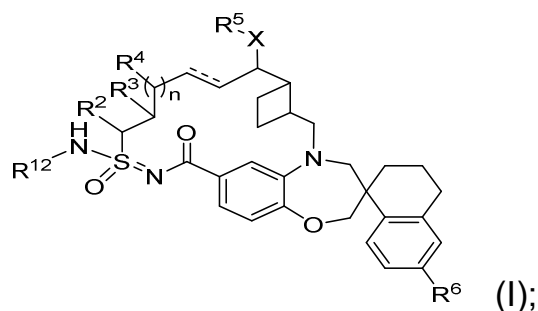
Lista de Abreviações e Acrônimos

Abreviação	Significado
ACN	Acetonitrila
MeTHF	2-metil tetra-hidrofurano
Boc	<i>t</i> -Butiloxicarbonila
BSA	Albumina de Soro Bovino
calcd ou calc'd	Calculada
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Di-isopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

Et	Etila
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida
EDTA	Ácido etilenodiaminatetraacético
ESI	Ionização por eletrovaporização
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
h ou hr(s)	Hora(s)
i-Pr	Isopropila
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potássio
LCMS ou LC/MS	Espectrometria de Massa de Cromatografia Líquida
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
MS	Espectrometria de Massa
m/z	Relação de Massa para Carga
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
n-BuLi	n-Butil lítio
RT ou rt	Temperatura ambiente
STAB	Triacetoxiboro-hidreto de sódio
SFC	Cromatografia de Fluido Supercrítico
TBAF	Fluoreto de tetra-n-butilamônio
TBDMS	<i>t</i> -Butildimetilsilila
TBDMSCI	Cloreto de <i>t</i> -butildimetilsilila
TBSOTf	Triflato de <i>t</i> -butildimetilsilila
TEA	Trimetilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de Camada Fina

Compostos

[0046] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de acordo com a Fórmula (I):



em que: ---é uma ligação única ou dupla;

X é O ou NR⁷;

R¹² é hidrogênio ou -C(O)R¹;

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquini-la, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heterociclila de 3 a 12 membros, hete-roarila de 5 a 10 membros, -OR⁷, ou -NR⁸R⁹, em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e hetero-arila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 gru-pos R¹⁰;

R² é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₃₋₁₀ ciclo-alquila, ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R¹⁰;

R³ e R⁴ são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, -OR⁷, C₁₋₆ heteroalquila, -NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸C(O)OR⁹, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 3 a 12 membros, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁹, -OC(O)NR⁸R⁹, -CN, ou -SO₂R⁷, em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R¹⁰;

R⁵ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, -(CH₂CH₂O)_pR⁷, C₁₋₆ heteroal-quila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou

heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^6 é hidrogênio ou halo;

cada R^7 é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por de 1 a 5 R^{10} ;

cada R^8 e R^9 são independentemente hidrogênios, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^8 e R^9 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 R^{10} ;

cada R^{10} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou dois grupos R^{10} formam uma C_{3-10} cicloalquila fundida, espiro, ou em ponte ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

cada C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclo de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^a e R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila,

C₂₋₆ alquenila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^a e R^b juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam a heterociclila de 3 a 12 membros em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R²⁰;

cada R²⁰ é independentemente C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, hidroxila, C₁₋₆ alcóxi, amino, -CN, -C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆ alquila), -C(O)N(C₁₋₆ alquil)₂, -COOH, -C(O)C₁₋₆ alquila, -C(O)OC₁₋₆ alquila, ou halogênio;

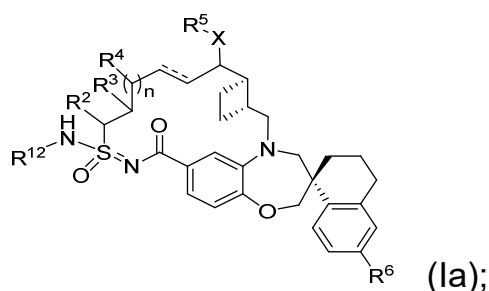
n é 0, 1, ou 2;

p é 0, 1, ou 2; e

q é 0, 1, ou 2;

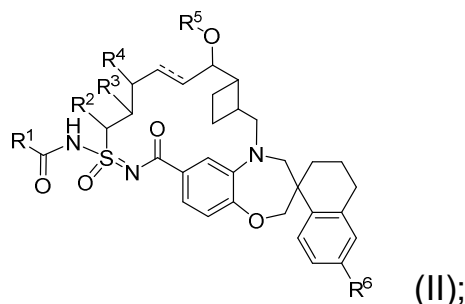
ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0047] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I) de acordo com a Fórmula (Ia):



ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0048] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de acordo com a Fórmula (II):



em que: == é uma ligação única ou dupla;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, C_{1-6} hidroxialquila, $-OC_{1-6}$ alquila, $-NHC_{1-6}$ alquila, $-NHC_{1-6}$ haloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C_{3-6} cicloalquila, $-NHC_{3-10}$ cicloalquila, ou $-N(C_{1-6}\text{alquil})_2$, em que

dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por C_{1-6} alcóxi, $-N(C_{1-6}\text{alquil})_2$, heteroarila de 5 a 10 membros, C_{3-6} cicloalquila, $-SO_2C_{1-6}$ alquila, fenila, heteroarilóxi de 5 membros, fenóxi, ou $-O$ - (heterociclila de 4 a 10 membros),

a referida heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados de halo, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila,

o referido heteroarilóxi de 5 membros é opcionalmente substituído por 1 a 3 C_{1-6} alquila, e

a referida fenila é opcionalmente substituída por 1 a 3 halos ou C_{1-6} haloalquila;

a referida $-NHC_{3-6}$ cicloalquila é opcionalmente substituída por C_{1-3} haloalquila;

a referida $-NHC_{1-6}$ alquila é opcionalmente substituída por fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, ou C_{3-6} cicloalquila em que

a referida fenila é opcionalmente substituída por 1 a 5 halos,

a referida heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por 1 a 3 halos ou C_{1-6} alquila, e

a referida C₁₋₆ hidroxialquila é opcionalmente substituída por fenila;

a referida C₃₋₆ cicloalquila é opcionalmente substituída por heteroarila de 5 membros, em que

a referida heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆ alquila;

a referida -OC₁₋₆alquila é opcionalmente substituída por heteroarila de 5 membros, em que

a referida heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆ alquila;

a referida heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆ alquila;

R² é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

R³ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

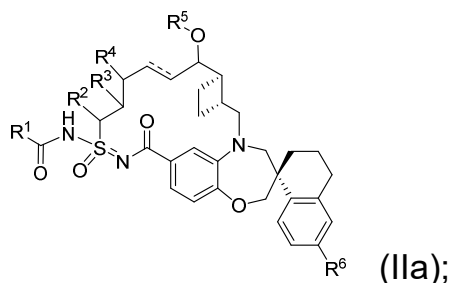
R⁴ é hidrogênio; e

R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila, em que

a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por heterociclila de 5 a 6 membros;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0049] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (II) de acordo com a Fórmula (IIa):



ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0050] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

R^3 é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

R^4 é hidrogênio; e

R^5 é C_{1-3} alquila, em que

a referida C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída por a heterociclila de 5 a 6 membros;

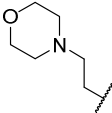
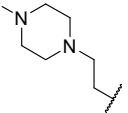
ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0051] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é hidrogênio, metila, ou etila;

R^3 é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio; e

R^5 é hidrogênio, metila, , ou ;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0052] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é hidrogênio; e

R^3 é C_{1-3} alquila;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0053] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é C_{1-3} alquila; e

R^3 é hidrogênio;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

[0054] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é hidrogênio; e

R^3 é hidrogênio;

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

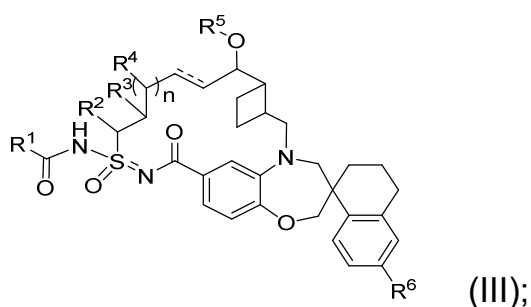
[0055] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que:

R^2 é C_{1-3} alquila; e

R^3 é C_{1-3} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0056] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de acordo com a Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que: === é uma ligação única ou dupla;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquini-la, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, hete-roarila de 5 a 10 membros, $-OR^7$, ou $-NR^8R^9$;

em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquini-la, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros de R^1 são independen-temente opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos R^{10} ;

cada R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente hidrogênio ou

C₁₋₆ alquila;

R⁶ é hidrogênio ou halo;

cada R⁷ é independentemente hidrogênio, ou C₁₋₆ alquila, em que

a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por de 1 a 5 R¹⁰;

cada R⁸ e R⁹ é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R⁸ e R⁹ juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros, em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10 membros de R⁸ e R⁹ são independentemente opcionalmente substituído por 1 a 5 R¹⁰;

cada R¹⁰ é independentemente C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, halo, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)_qR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, ou -NO₂, ou dois grupos R¹⁰ formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila fundida, espiro, ou em ponte ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

cada C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heterociclo de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros de R¹⁰ é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R²⁰;

cada R^a e R^b é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^a e R^b juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam a hete-

rociclila de 3 a 12 membros em que

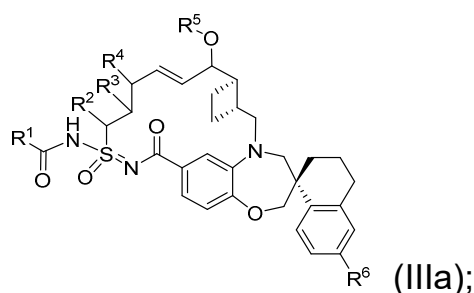
as referidas cada C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros de R^a e R^b é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^{20} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, hidroxila, C_{1-6} alcóxi, amino, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$, $-COOH$, $-C(O)C_{1-6} \text{ alquila}$, $-C(O)OC_{1-6} \text{ alquila}$, ou halogênio;

n é 0, 1, ou 2; e

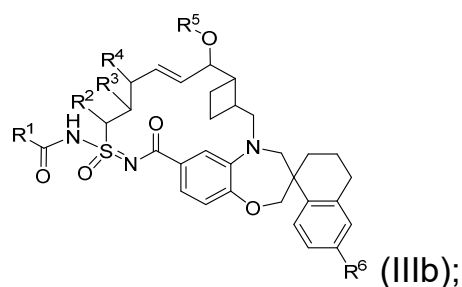
q é 0, 1, ou 2.

[0057] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (III), de acordo com a Fórmula (IIIa):



ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0058] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Fórmula (IIIb):



em que: R^1 é C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, $-NHC_{1-6}$ alquila, $-NHC_{1-6}$ haloalquila, heterociclila de 4 a

6 membros, C_{3-6} cicloalquila, $-NHC_{3-10}$ cicloalquila, ou $-NH$ (heterociclila de 4 a 6 membros);

cada C_{1-6} alquila e $-NHC_{1-6}$ alquila de R^1 é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidroxila, C_{1-6} alcóxi, heteroarila de 5 a 10 membros, C_{3-6} cicloalquila, fenila, ou $-O$ -(heterociclila de 4 a 10 membros);

em que cada heteroarila de 5 a 10 membros, C_{3-6} cicloalquila, fenila, e $-O$ -(heterociclila de 4 a 10 membros) é independentemente opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila;

cada C_{6-10} arila e heteroarila de 5 a 10 membros de R^1 é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, hidroxila, $-CN$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, e C_{3-6} cicloalquila; e

cada heterociclila de 4 a 6 membros, C_{3-6} cicloalquila, $-NHC_{3-10}$ cicloalquila, e $-NH$ (heterociclila de 4 a 6 membros) de R^1 é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, hidroxila, $-CN$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, $-C(O)OR^a$, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 4 a 6 membros, e C_{3-6} cicloalquila;

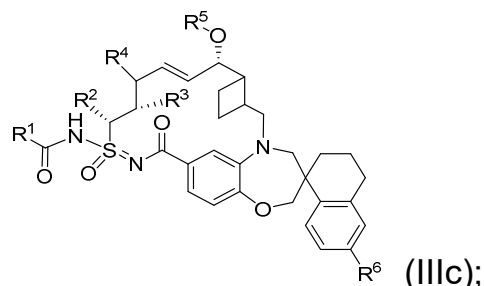
em que cada C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 4 a 6 membros, e C_{3-6} cicloalquila é independentemente opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} haloalquila;

cada R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e

R^6 é hidrogênio ou halo.

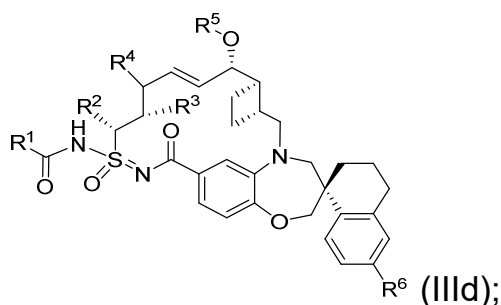
[0059] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (IIlc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo:



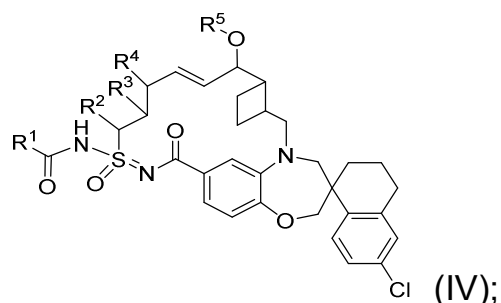
cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ é definido como acima, ou outro lugar neste descrição.

[0060] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (IIId), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ é definido como acima, ou outro lugar nesta descrição.

[0061] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (IV), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que: R¹ é C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros;

em que R¹ é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 4 R¹⁰;

em que cada R^{10} é independentemente selecionado de halo, hidroxila, $-\text{CN}$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, e heterociclila de 3 a 12 membros;

em que C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila e heterociclila de 3 a 12 membros de R^{10} são independentemente opcionalmente substituídas por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, e C_{1-4} heteroalquila;

R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} heteroalquila;

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} heteroalquila de R^2 são opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, e hidroxila;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, $-\text{OR}^7$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} heteroalquila de R^3 e R^4 são independentemente opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros;

em que C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são independentemente opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} heteroalquila;

R^5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} heteroalquila;

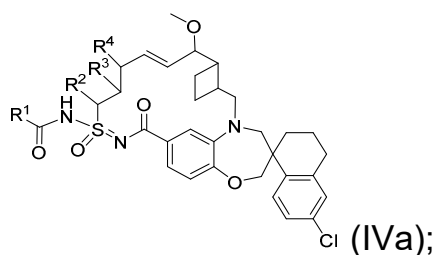
em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} heteroalquila de R^5 são opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C_{3-6} cicloalquila, e heterociclila de 4 a 6 membros; e

R^7 é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila de 3 a 10 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros;

em que C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, he-

terociclila de 3 a 10 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10 membros de R⁷ são opcionalmente substituídas por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ haloalquila, e C₁₋₄ heteroalquila.

[0062] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (IV), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a Fórmula (IVa):



em que: R¹ é heterociclila de 3 a 12 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros;

em que R¹ é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 4 R¹⁰;

em que cada R¹⁰ é independentemente selecionado de halo, hidroxila, -CN, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcoxila, C₃₋₆ cicloalquila, e heterociclila de 3 a 6 membros;

e R², R³, e R⁴ é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquila, ou C₁₋₄ alcoxila.

[0063] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que os grupos heterociclila são parcialmente sistemas de anel insaturados contendo uma ou mais ligações duplas. Em algumas modalidades, os grupos heterociclila são sistemas de anel fundidos com um anel aromático e um anel não aromático, porém sistemas de anel não completamente aromáticos.

[0064] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um

composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é hidrogênio.

[0065] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é C_{1-3} alquila.

[0066] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é metila.

[0067] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é C_{1-3} alquila.

[0068] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é metila.

[0069] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é hidrogênio.

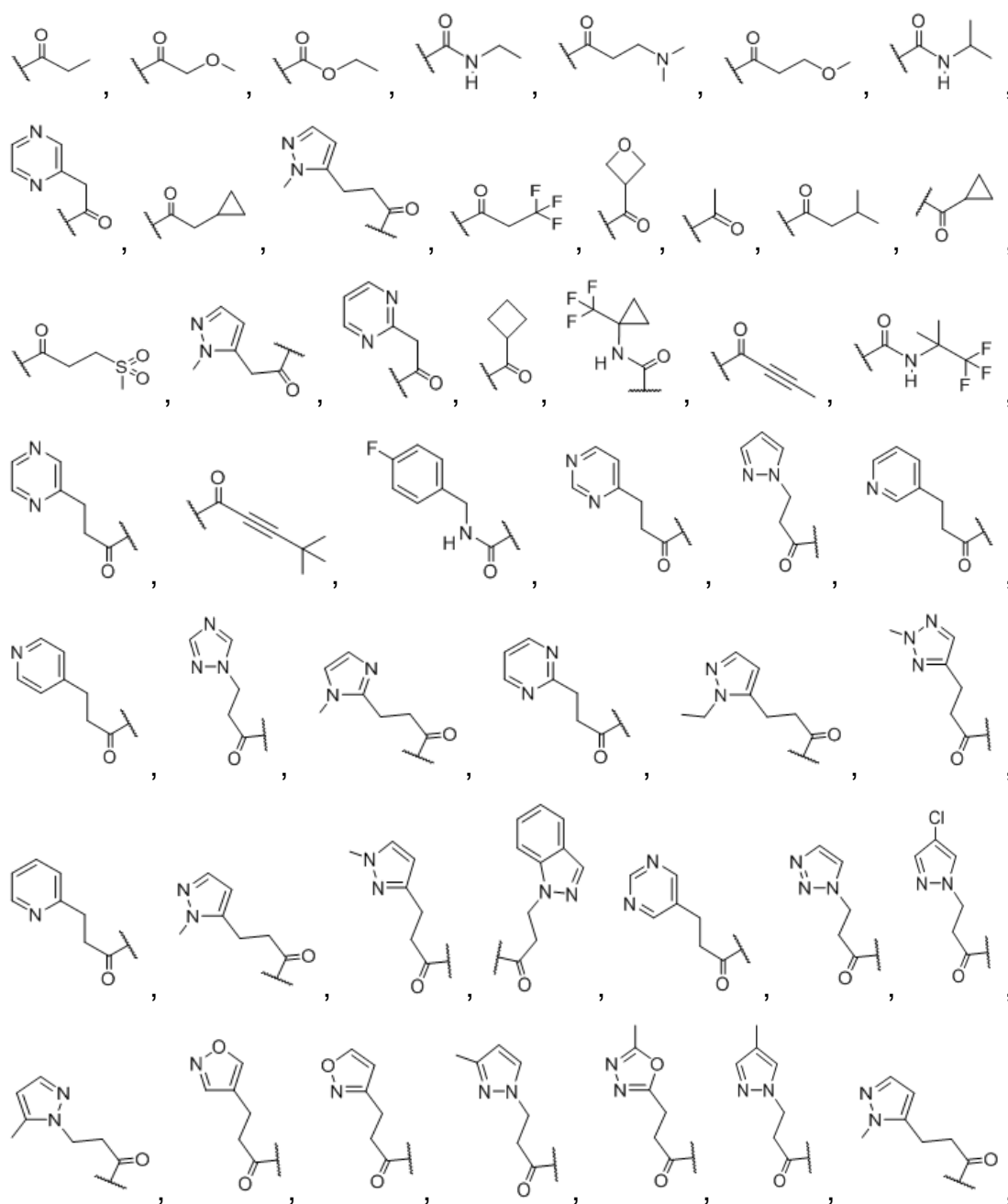
[0070] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^5 é C_{1-3} alquila.

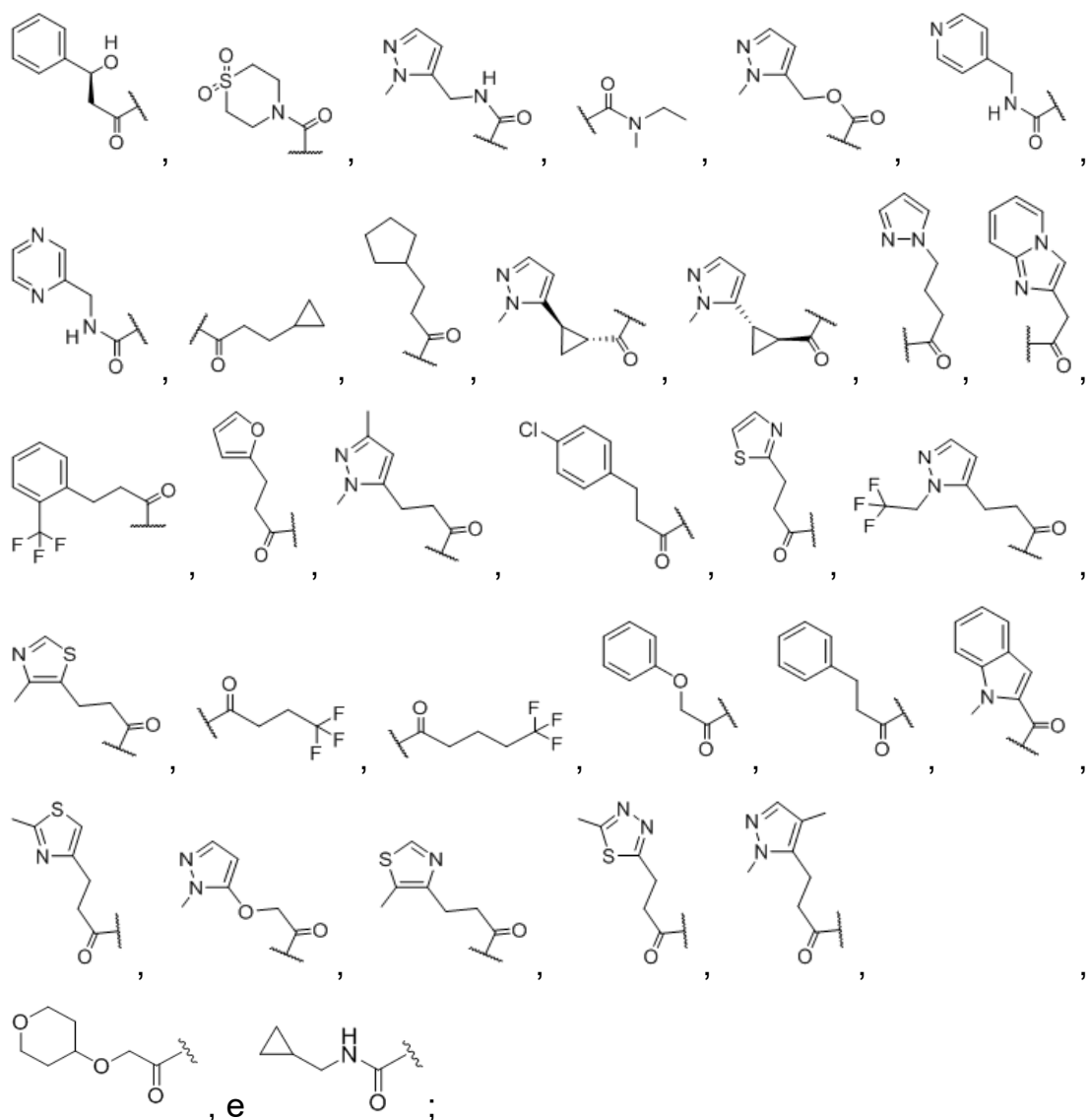
[0071] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^5 é metila.

[0072] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^6 é Cl.

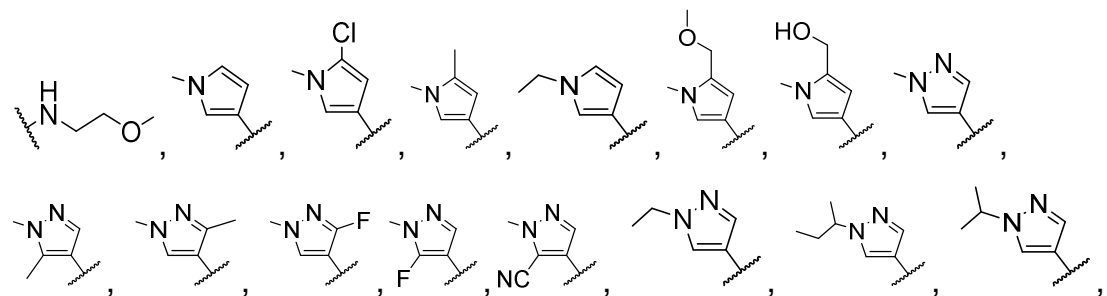
[0073] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), em que $-C(O)R^1$ é selecionado do grupo consistindo em

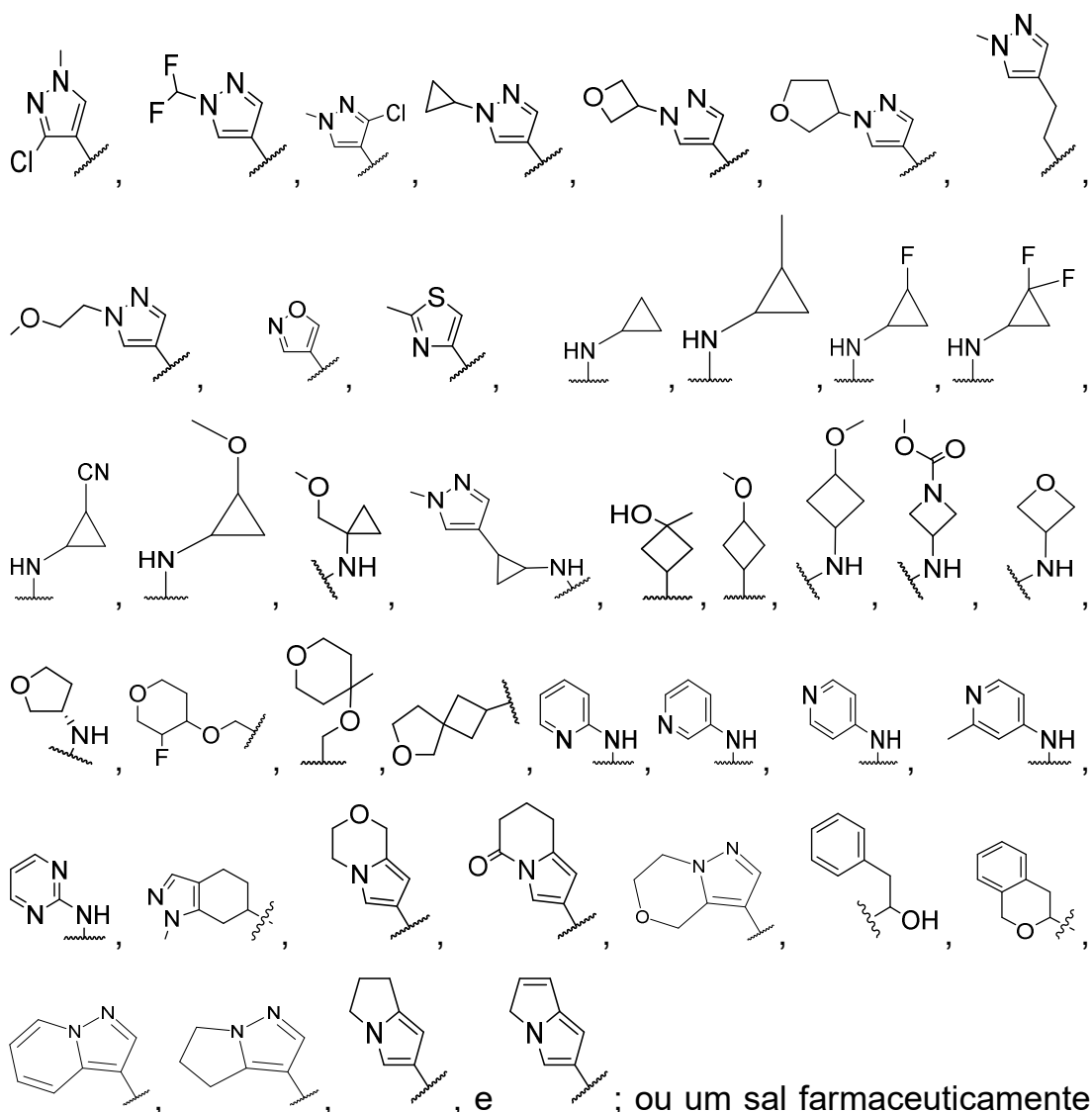




ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

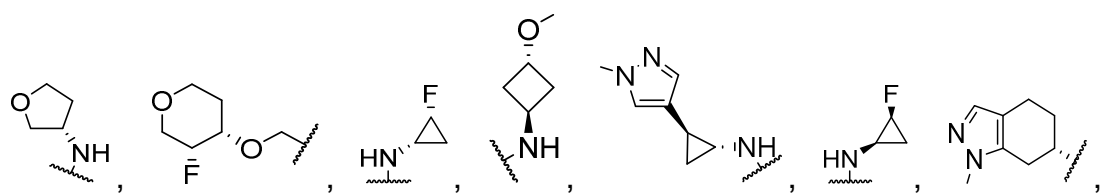
[0074] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é selecionado de:












; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0075] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), ou Fórmula (IIIb), ou um tautômero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é selecionado de:

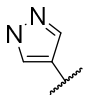


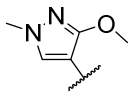
[0078] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R¹ é selecio-


nado de: , , , , e ; cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 R¹⁰. Em algumas modalidades, cada R¹⁰ é independentemente selecionado de -CH₃, -CHF₂, e -OCH₃.

[0079] Em algumas modalidades, R¹ é  opcionalmente substituído com 1-2 R¹⁰. Em algumas modalidades, R¹ é  opcio-

nalmente substituído com 1-2 R¹⁰. Em algumas modalidades, R¹⁰ é independentemente selecionado de C₁₋₄alquila, e C₁₋₄ alcoxila. Em algumas modalidades, R¹⁰ é independentemente selecionado de -CH₃,

e -OCH₃. Em algumas modalidades, R¹ é  substituído com -CH₃, e -OCH₃.

[0080] Em algumas modalidades, R¹ é . Em algumas mo-

dalidades, R¹ é .

[0081] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é hidrogênio ou C₁₋₃ alquila. Em algumas modalidades, R² é selecionado de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R² é hidrogênio. Em algumas modalidades, R² é metila.

[0082] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R³ é hidrogênio ou C₁₋₃alquila. Em algumas modalidades, R³ é selecionado de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R³ é metila. Em algumas modalidades, R³ é hidrogênio.

[0083] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R⁴ é hidrogênio, C₁₋₃alquila, ou C₁₋₃ alcoxila. Em algumas modalidades, R⁴ é selecionado de hidrogênio, metila, e -

OCH₃. Em algumas modalidades, R⁴ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R⁴ é -OCH₃. Em algumas modalidades, R⁴ é metila.

[0084] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² e R⁴ são hidrogênio, e R³ é metila. Em algumas modalidades, R² e R³ são metila, e R⁴ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R² é hidrogênio, R³ é metila, e R⁴ é -OCH₃.

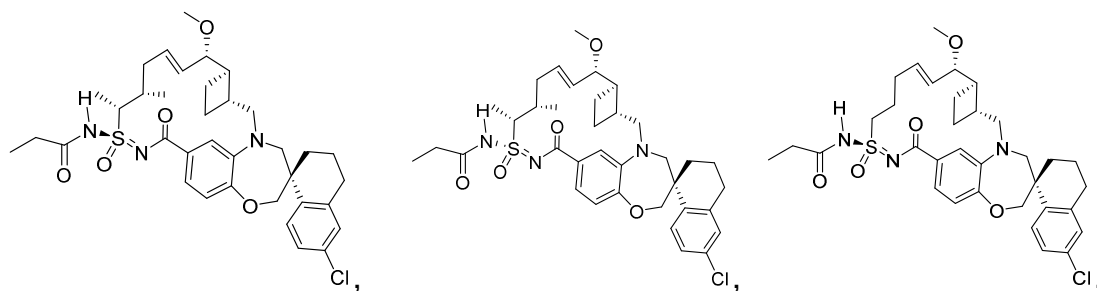
[0085] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), ou Fórmula (IV), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₃ alquila. Em algumas modalidades, R⁵ é metila. Em algumas modalidades, R⁵ é hidrogênio.

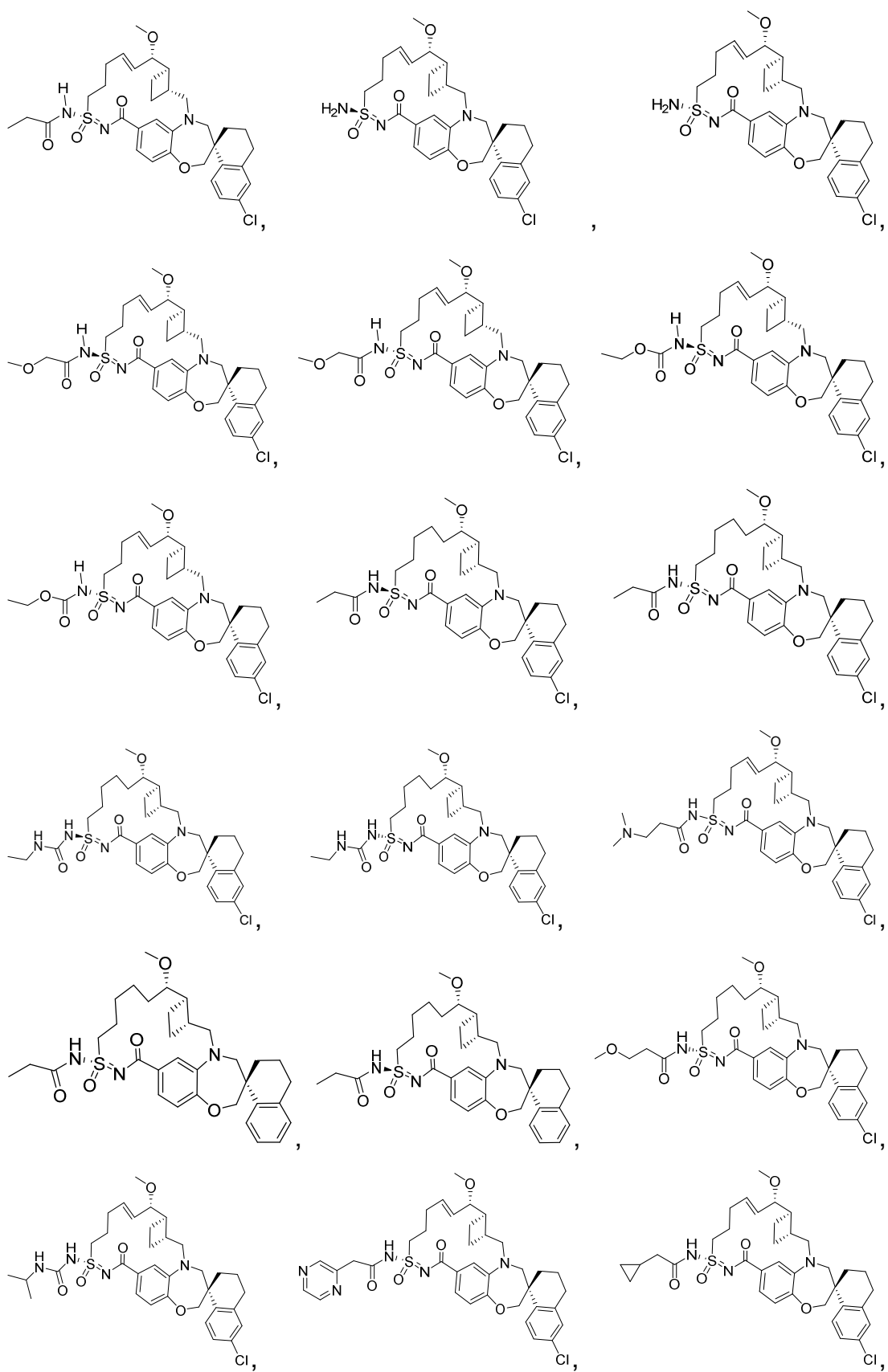
[0086] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado de Exemplos 1-464.

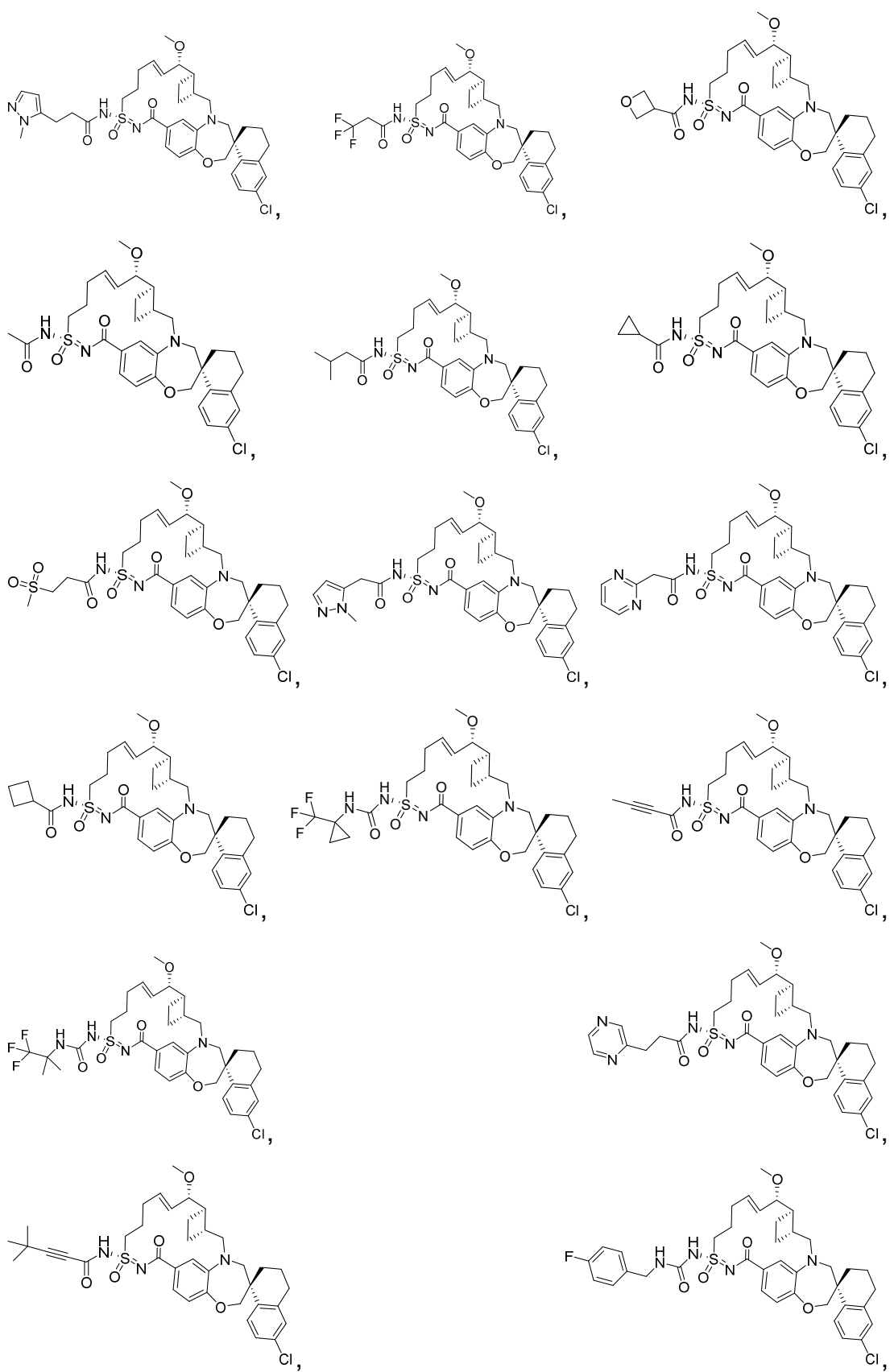
[0087] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado de Exemplos 1-154.

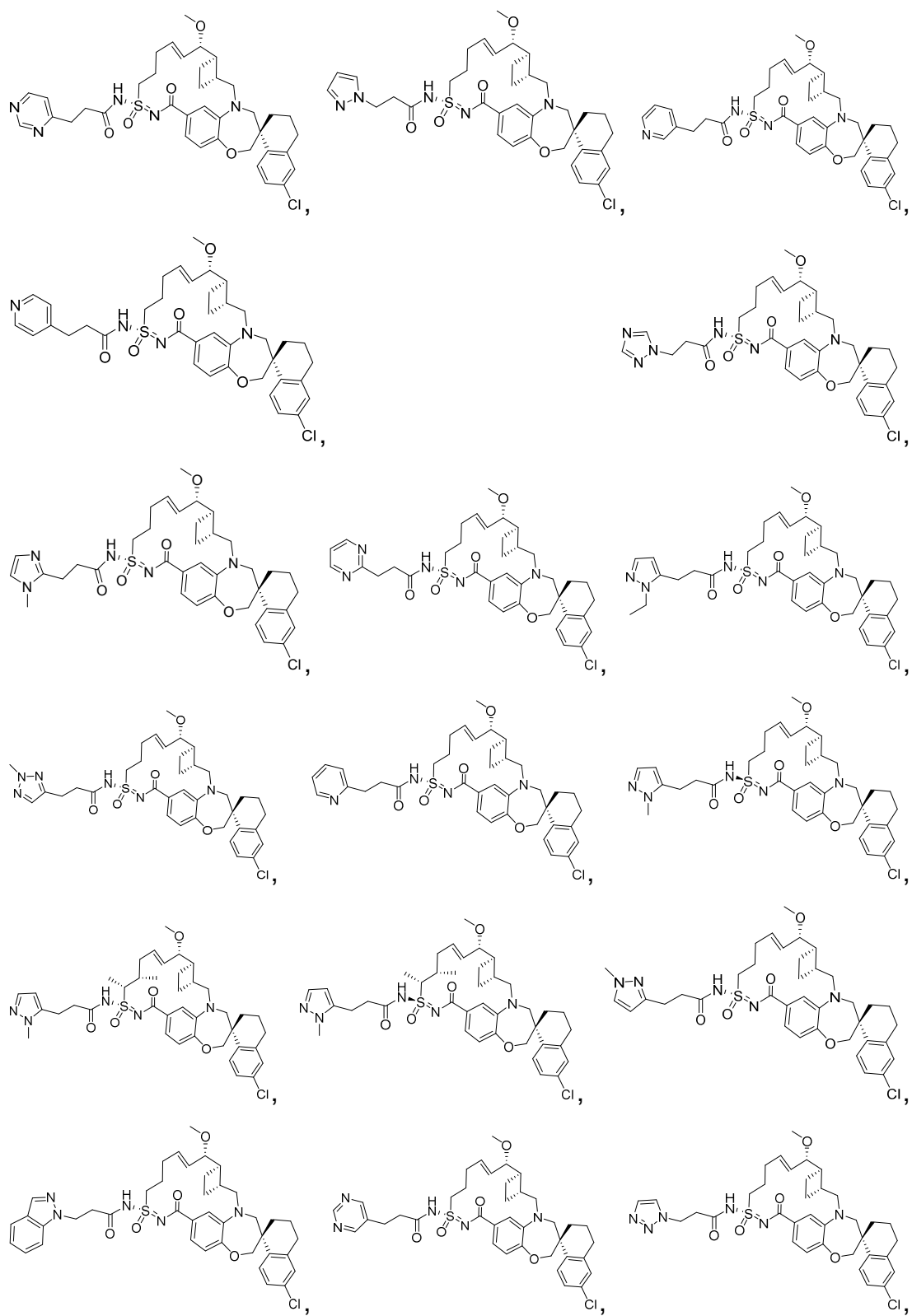
[0088] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado de Exemplos 155-464.

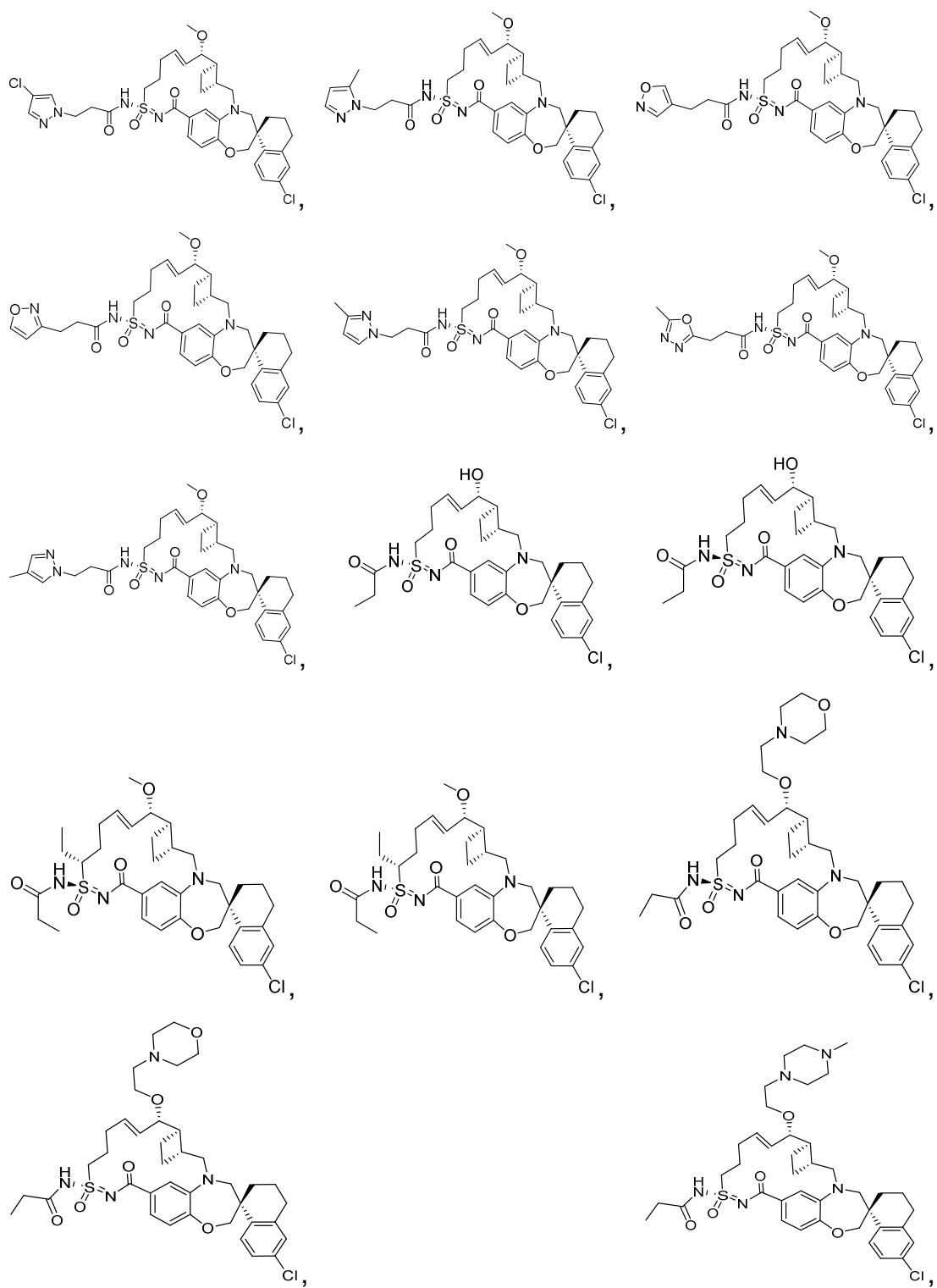
[0089] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado do grupo consistindo em:

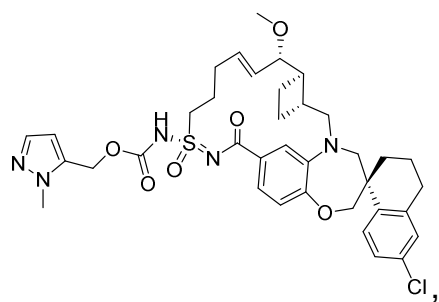
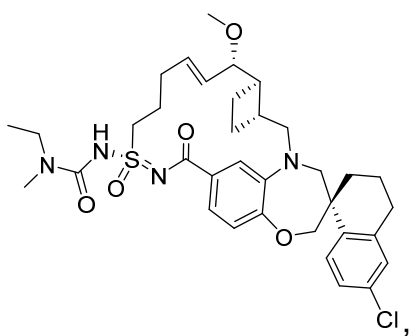
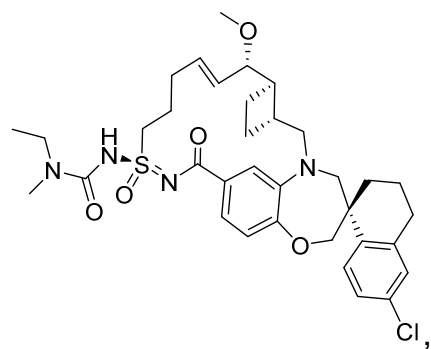
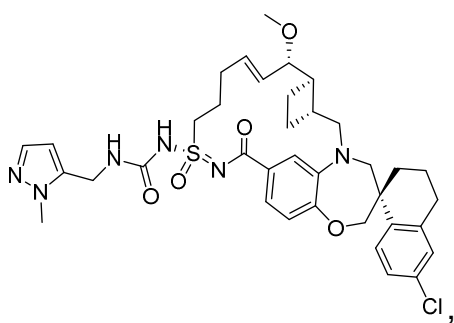
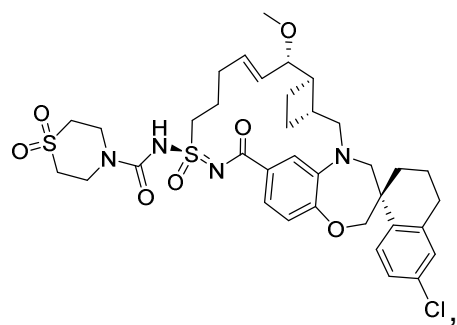
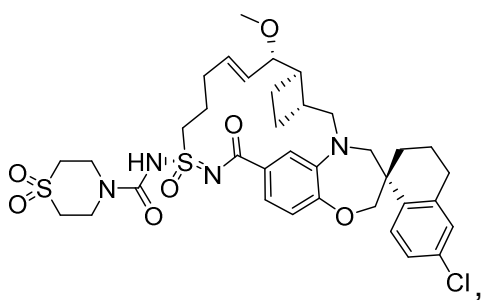
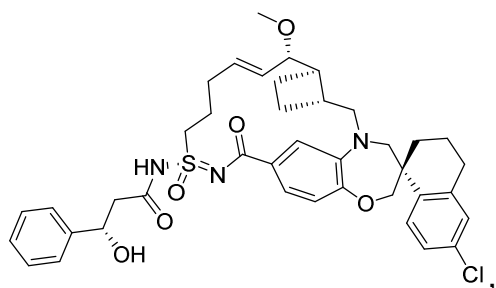
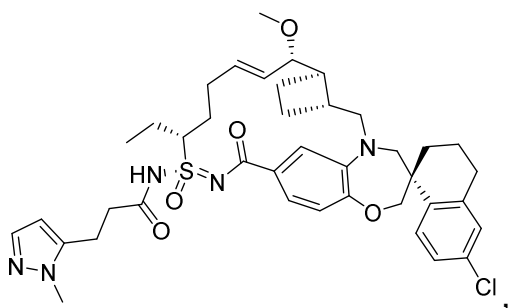
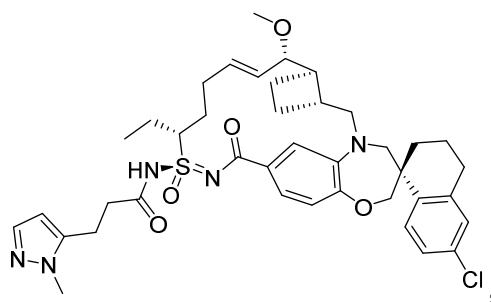
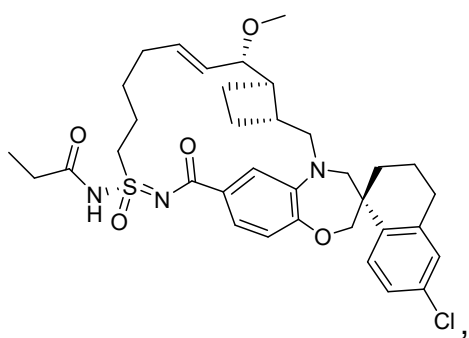




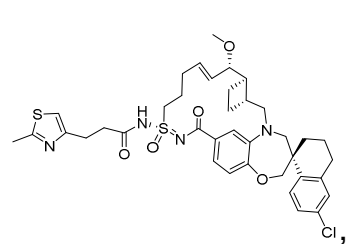
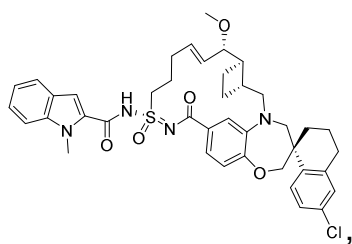
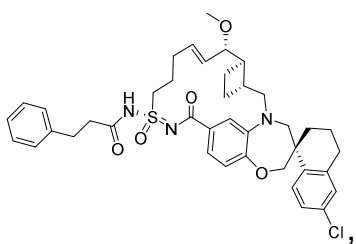
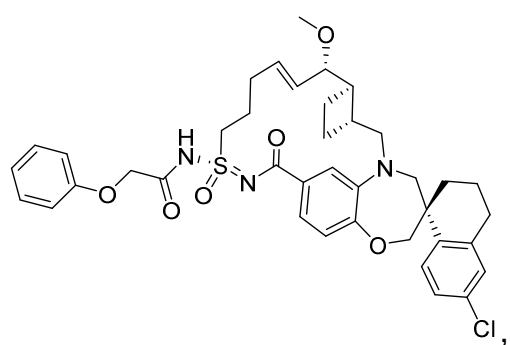
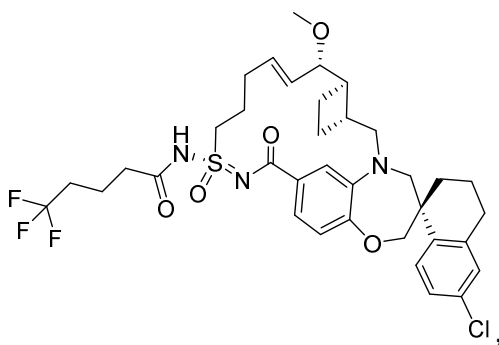
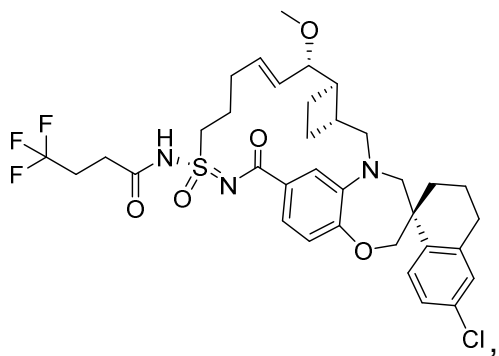
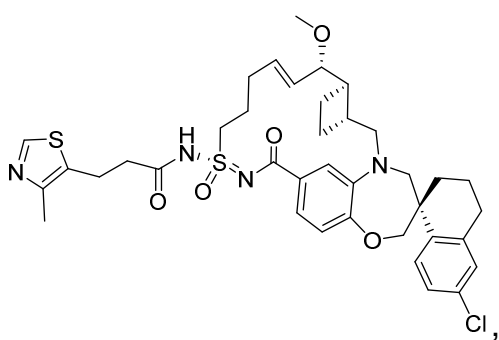
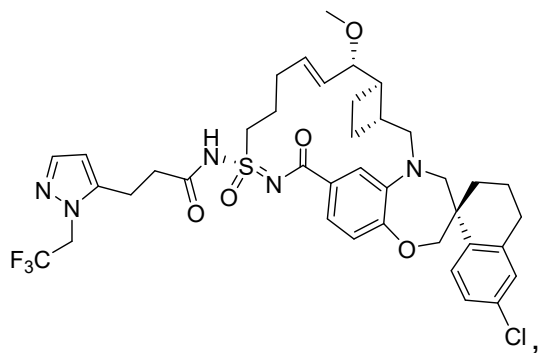
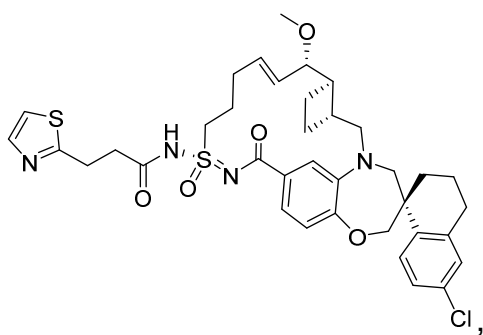
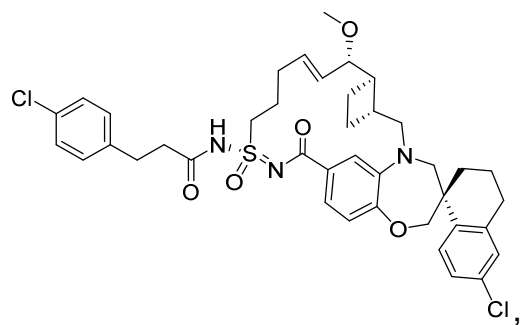
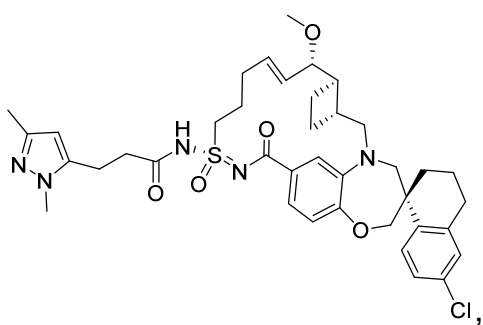


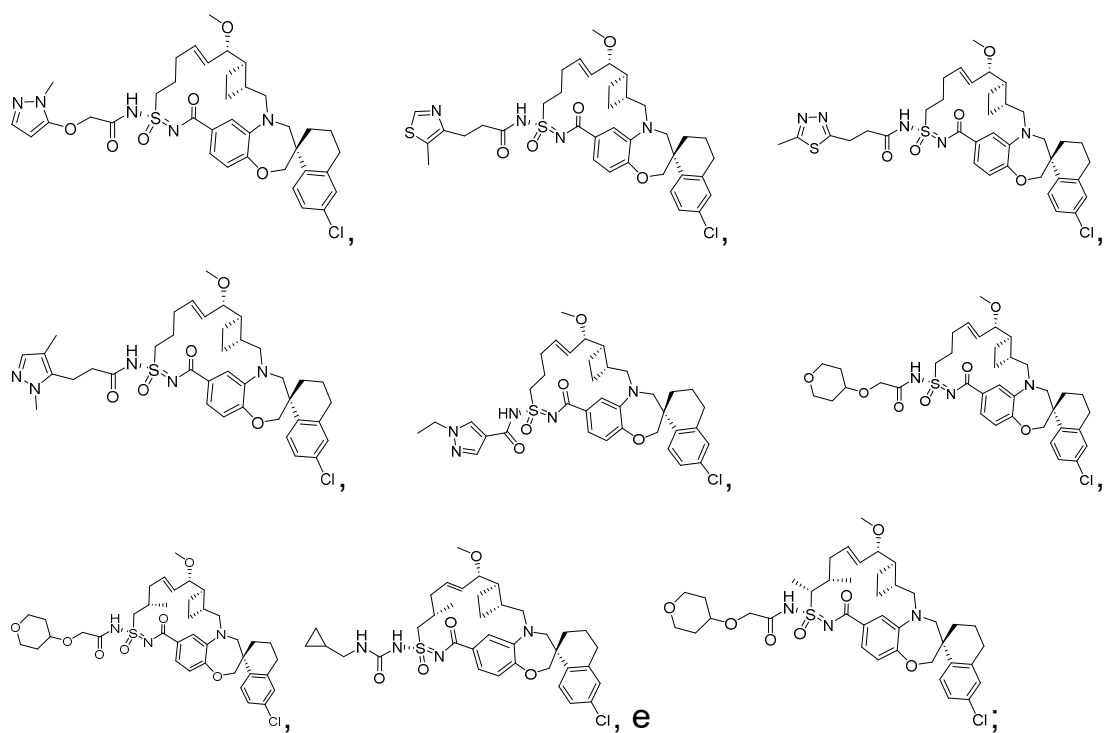






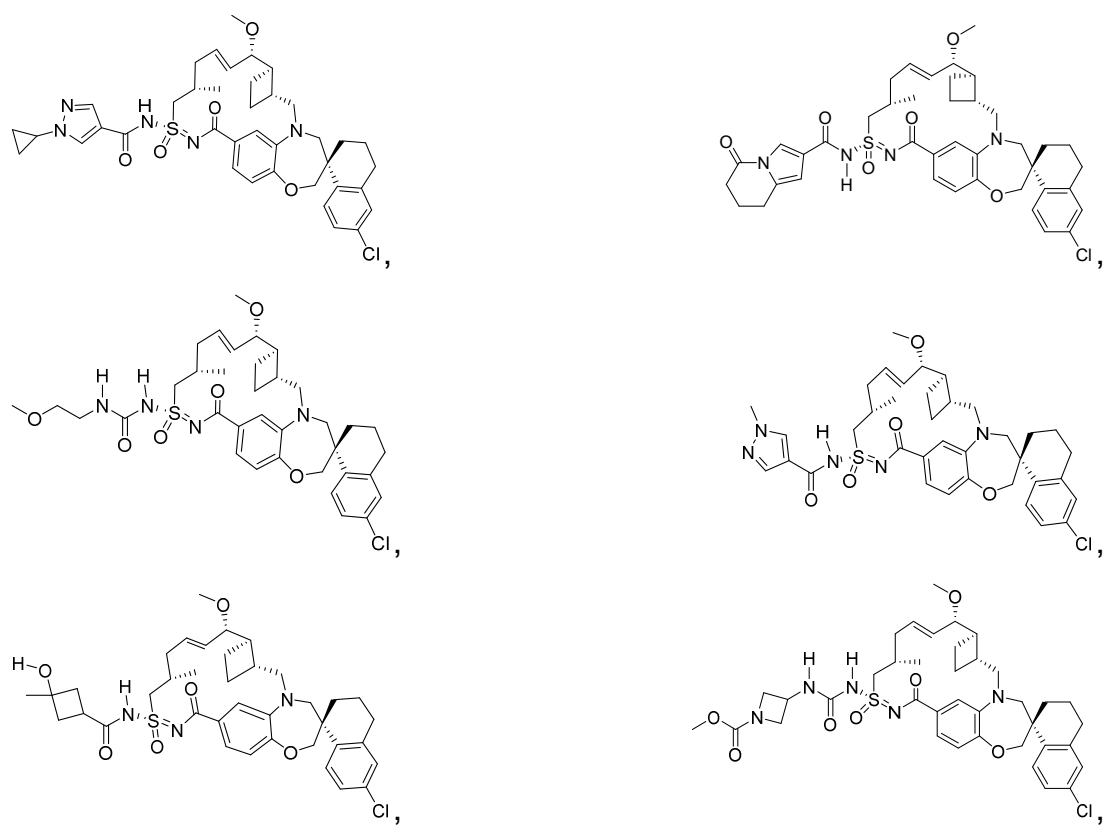


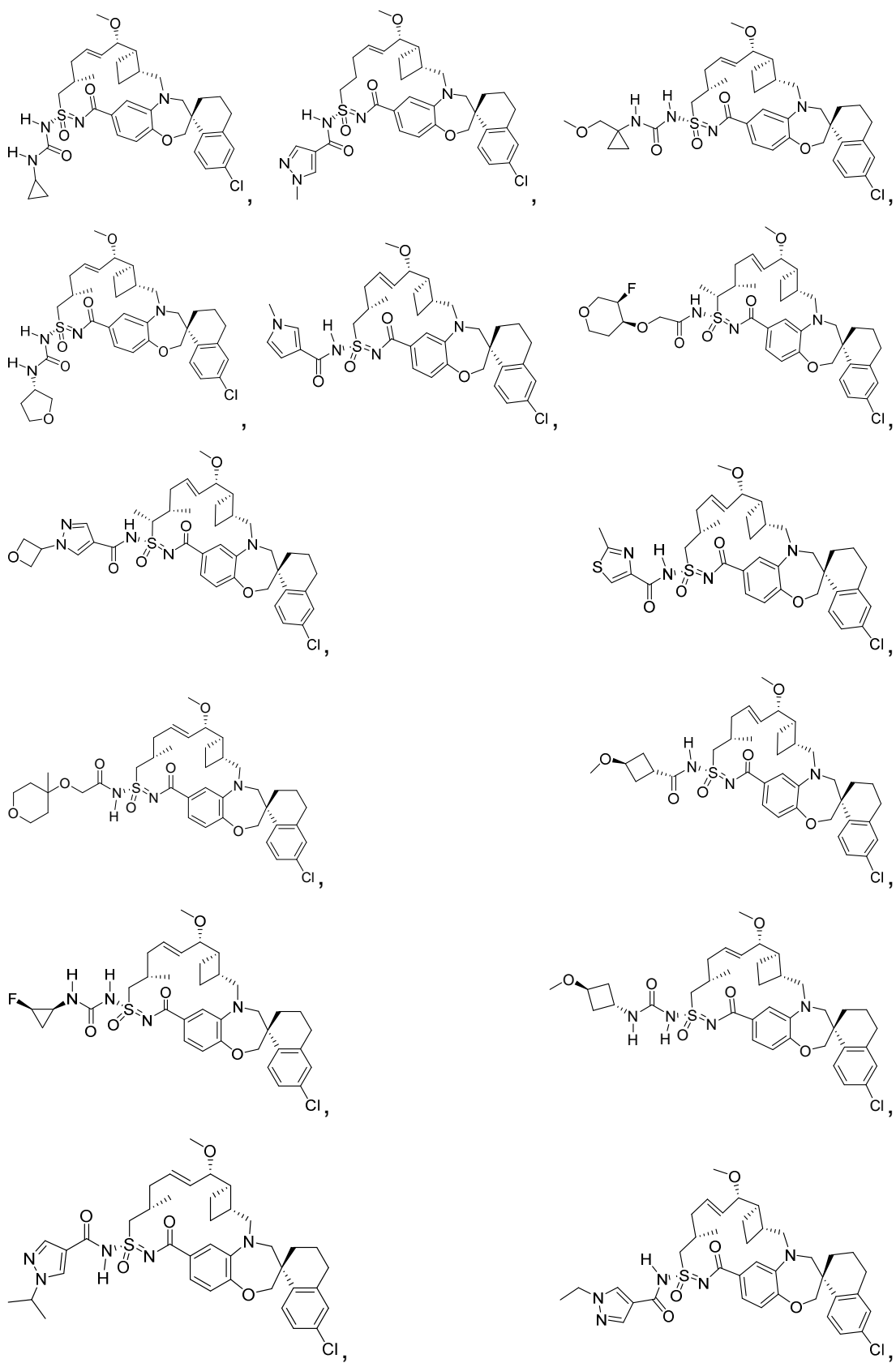


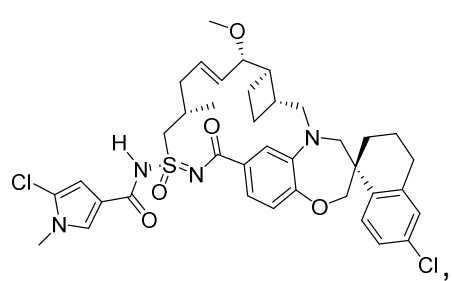
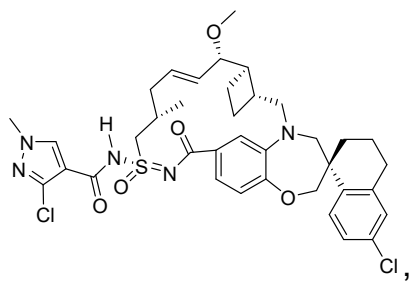
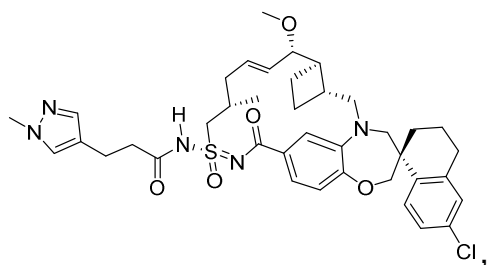
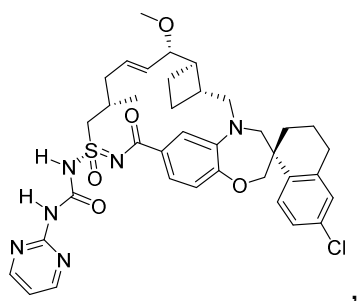
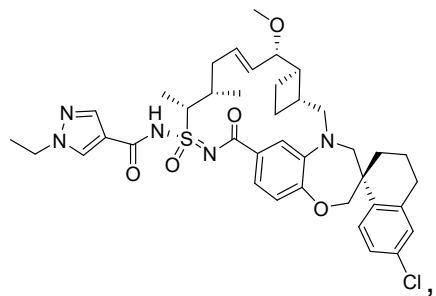
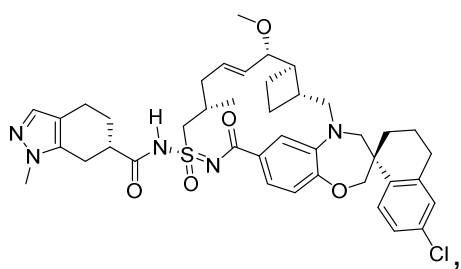
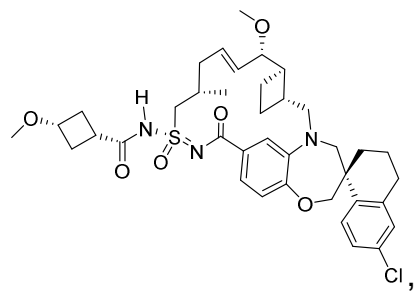
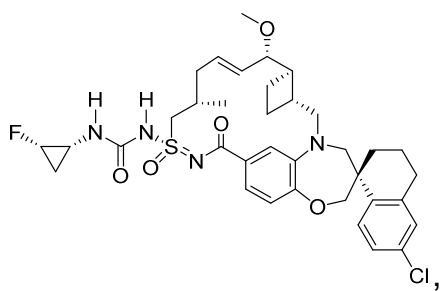
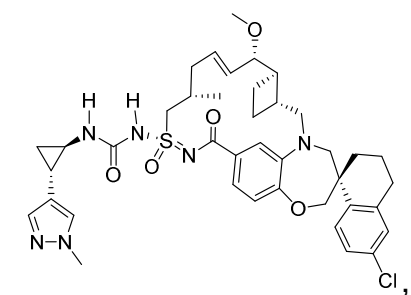
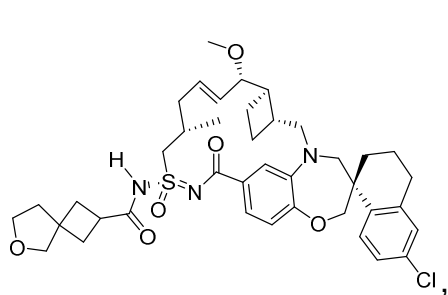


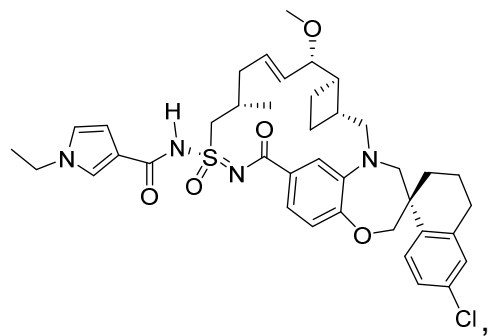
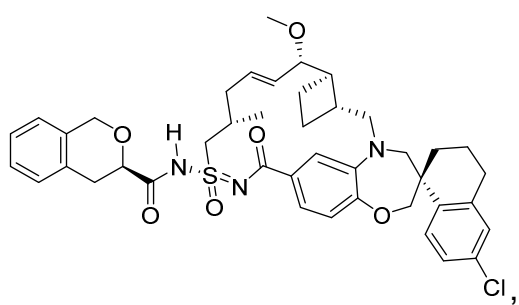
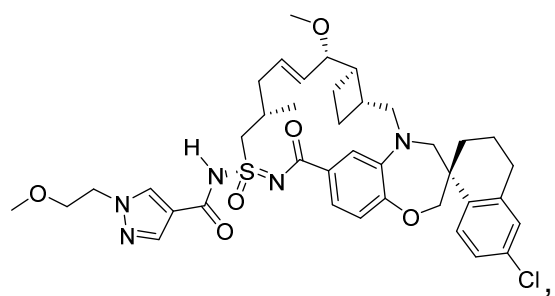
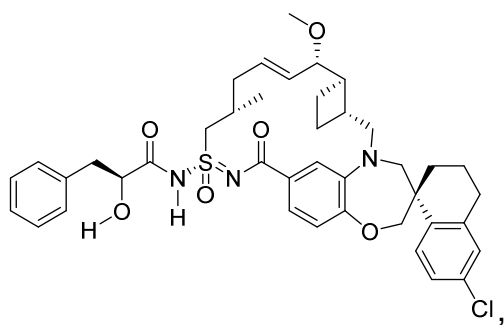
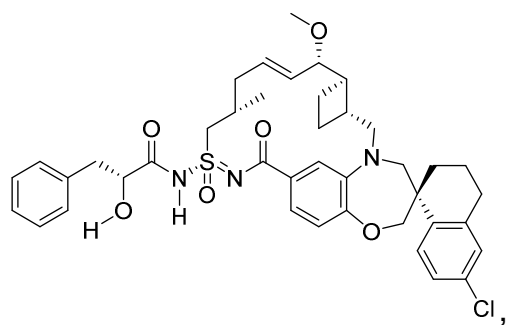
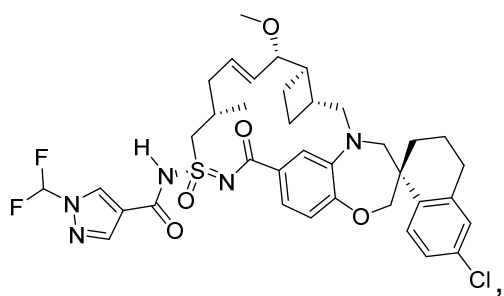
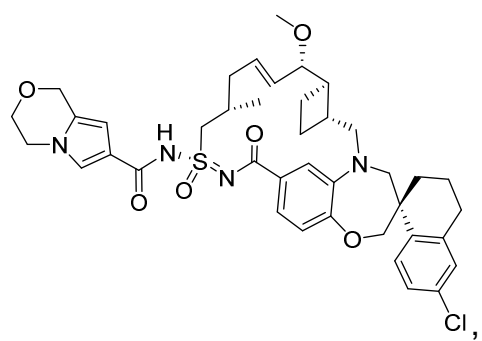
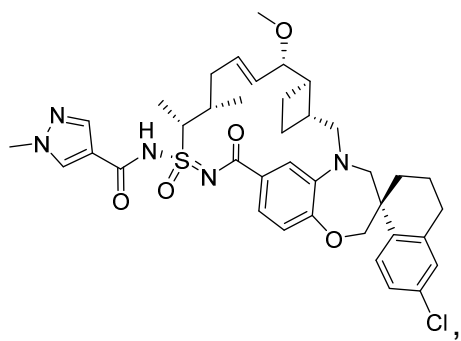
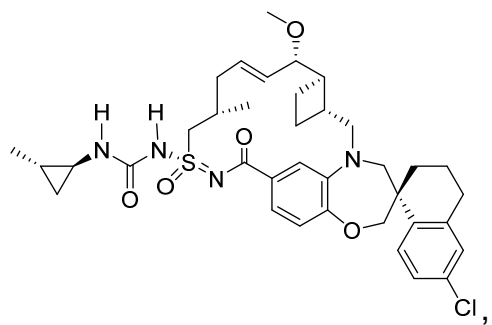
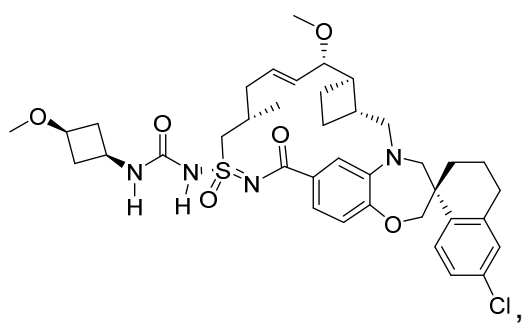
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

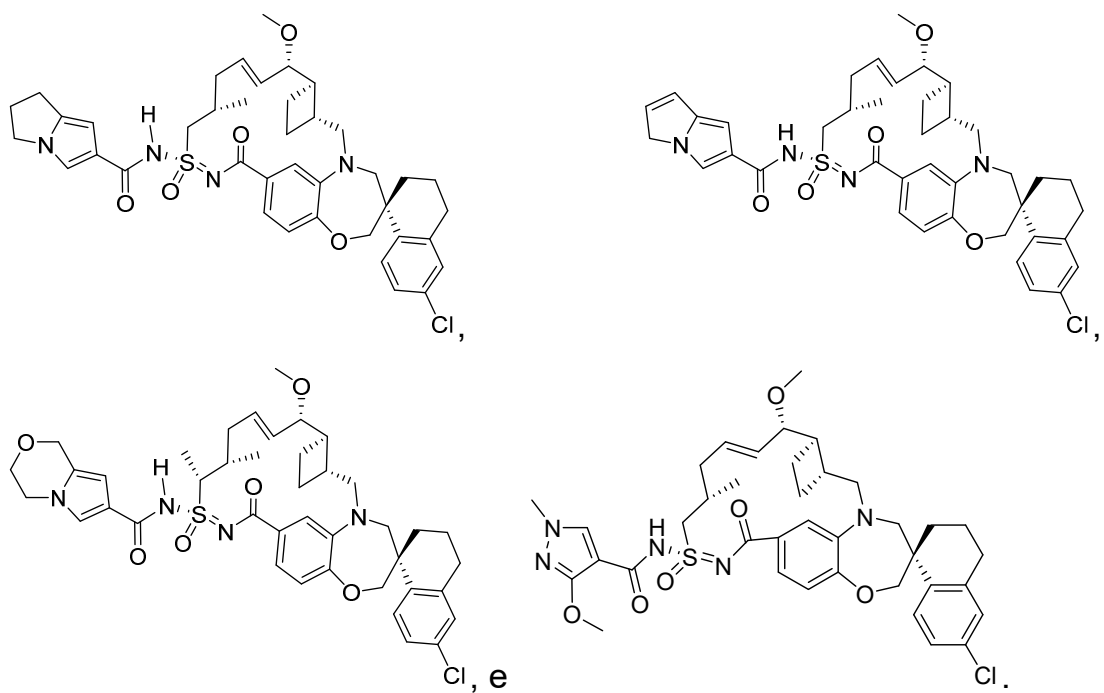
[0090] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado de:



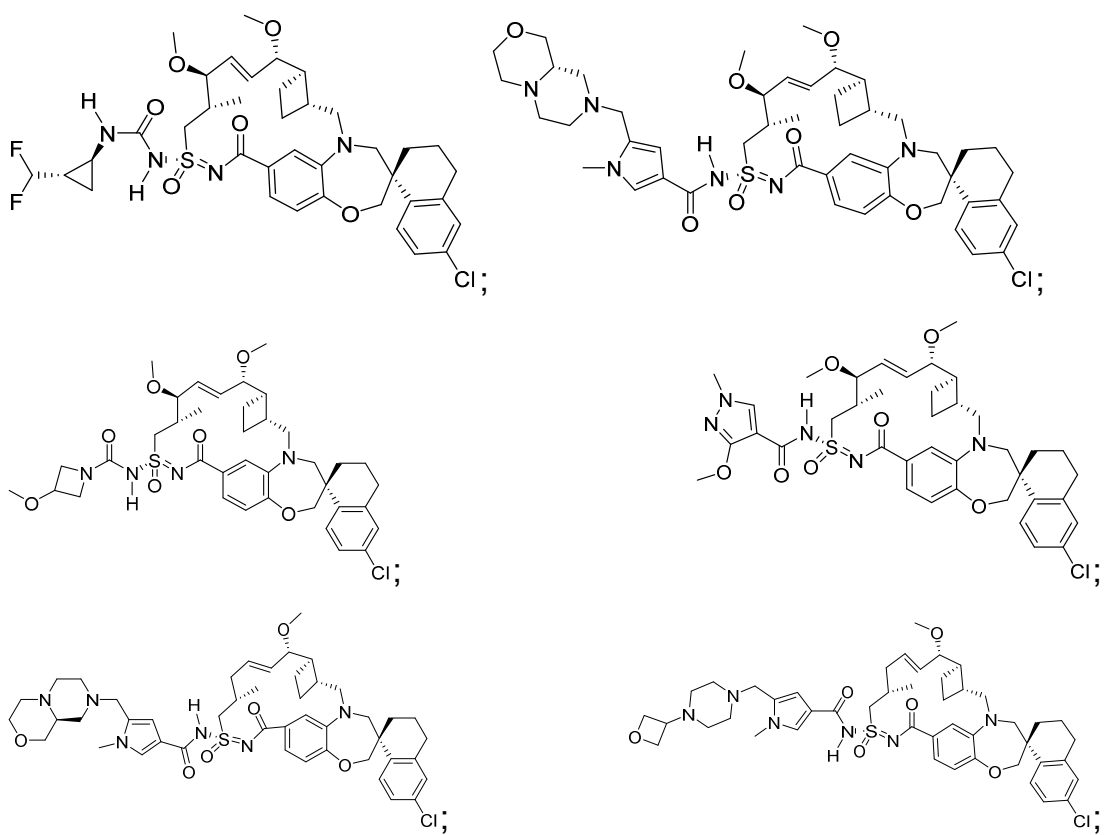


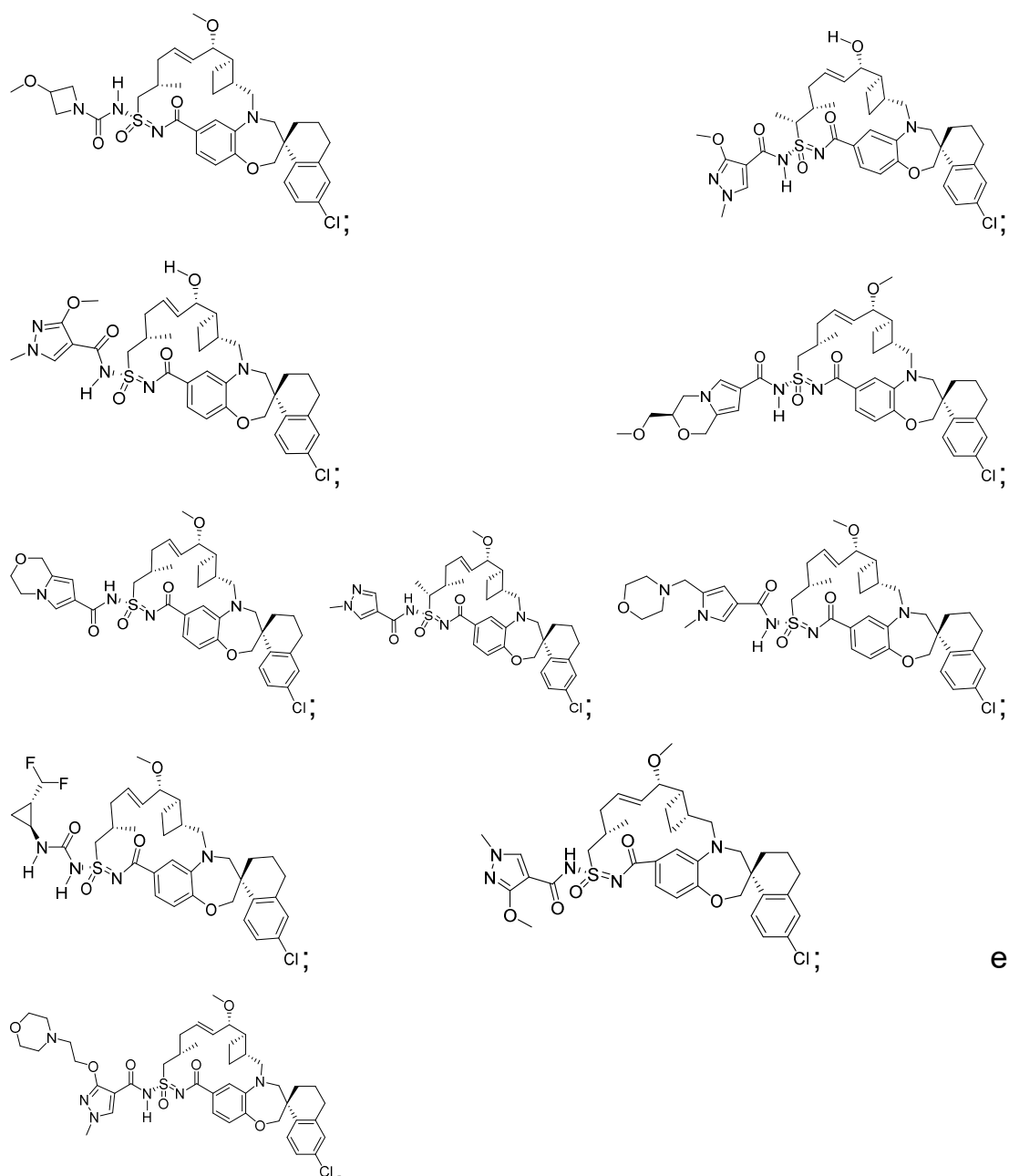






[0091] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado de:





[0092] Em algumas modalidades, as formas isotopicamente marcadas dos compostos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa) são fornecidas aqui. Em algumas modalidades, as formas isotopicamente marcadas dos compostos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), são fornecidas aqui. Os compostos isotopicamente marcados possuem as estruturas descritas pelas fórmulas fornecidas aqui, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um isótopo tendo um número de

massa ou massa atômica selecionado. Os compostos isotopicamente marcados possuem as estruturas descritas pelas fórmulas fornecidas aqui, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um isótopo tendo um número de massa ou massa atômica selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da descrição incluem os isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como, porém não limitado a ^2H (deutério, D), ^3H (trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , e ^{125}I . Vários compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo, aqueles nos quais os isótopos radioativos tais como ^3H , ^{13}C e ^{14}C são incorporados, estão dentro do âmbito da presente invenção. Tais compostos isotopicamente rotulados podem ser úteis em estudos metabólicos, estudos cinéticos de reação, técnicas de detecção ou imagem, tal como tomografia de emissão de pósitron (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição de tecido de substrato ou fármaco ou no tratamento de pacientes. Tais análogos isotopicamente rotulados dos compostos da presente invenção podem também ser úteis no tratamento das doenças descritas aqui, porque eles podem fornecer propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas melhoradas sobre as formas não rotuladas dos mesmos compostos. Tais formas isotopicamente niveladas ou análogos dos compostos aqui estão dentro do âmbito da presente invenção. Alguém versado na técnica é capaz de preparar e empregar tais formas isotopicamente marcadas após os procedimentos para isotopicamente rotular os compostos ou aspectos dos compostos para alcançar análogos radiorrotulados ou isotópicos dos compostos descritos aqui.

[0093] Os compostos descritos aqui podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, desse modo, dar origem a enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser

definidos, em termos da estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)- ou, como (*D*)- ou (*L*)- para aminoácidos. A presente invenção é pretendida incluir todos tais isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros opticamente ativos (+) e (-), (*R*)- e (*S*)-, ou (*D*)- e (*L*)- podem ser preparados empregando-se sintons quirais ou reagentes quirais ou resolvidos empregando-se técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia e cristalização fracional. As técnicas convencionais para a preparação/isolação de enantiômeros individuais incluem a síntese quiral de um precursor adequado opticamente puro ou a resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) empregando-se, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Da mesma forma, todas as formas tautoméricas são também pretendidas ser incluídas.

[0094] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende um ou mais agentes terapêuticos adicionais, como descrito em mais detalhes abaixo.

[0095] As composições farmacêuticas compreendendo os compostos descritos aqui, ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destas, podem ser preparados com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis os quais podem ser selecionados de acordo com a prática comum. O "excipiente farmaceuticamente aceitável" inclui, sem limitação, qualquer adjuvante, veículo, excipiente, deslizante, agente adoçante, diluente, conservante, tintura/colorante, realçador de sabor, tensoativo, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotônico, solvente, ou emulsificante que foi aprovado pela *United States Food e Drug Administration* como sendo aceitável para o uso em humanos ou animais domésticos.

[0096] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas são fornecidas como uma forma de dosagem sólida, incluindo uma forma de dosagem oral sólida, tal como um comprimido. Os comprimidos podem conter excipientes incluindo deslizantes, cargas, aglutinantes e similar(es). As composições aquosas podem ser preparadas na forma estéril, e quando pretendidas para liberação diferente da administração oral, geralmente podem ser isotônicas. Todas as composições podem opcionalmente conter excipientes tais como aqueles apresentados no Rowe e outro(s), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edição, American Pharmacists Association, 2009. Os excipientes podem incluir ácido ascórbico e outros antioxidantes, agentes de quelação tal como EDTA, carboidratos tais como dextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico e similar(es).

[0097] As composições farmacêuticas descritas aqui incluem aquelas adequadas para várias rotinas de administração, incluindo administração oral. As composições podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de levar em associação o ingrediente ativo (por exemplo, um composto da presente invenção ou um sal farmacêutico deste) com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As composições podem ser preparadas uniformemente e intimamente levando em associação o ingrediente ativo com os excipientes líquidos ou excipientes sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, modelar o produto. As técnicas e formulações geralmente são encontradas em Remington: The Science e Practice of Pharmacy, 21ª Edição, Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0098] As composições descritas aqui são adequadas para administração oral e podem ser apresentadas como unidades distintas (uma forma de dosagem unitária) incluindo, porém não limitado a cáps-

sulas, selos ou comprimidos, cada qual contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é um comprimido.

[0099] As composições farmacêuticas descritas aqui compreendem um ou mais compostos descritos aqui, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, juntamente com o excipiente farmacêuticamente aceitável e opcionalmente outros agentes terapêuticos. As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem ser em qualquer forma adequada para o método de administração pretendido. Quando empregados para uso oral, por exemplo, comprimidos, trociscos, losangos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pós dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, xaropes ou elixires podem ser preparados. As composições pretendidas para o uso oral podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação das composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais excipientes incluindo agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração e agentes conservantes, a fim de fornecer uma preparação saborosa. Os comprimidos contendo o ingrediente ativo em mistura com os excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos, os quais são adequados para a fabricação de comprimidos, são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tal como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, monidrato de lactose, croscarmellose sódica, povidona, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação e desintegração, tal como amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, tal como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou acácia; e agentes de lubrificação, tal como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas incluindo microencapsulação para retardar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e, desse

modo, fornecer uma ação sustentada durante um período maior. Por exemplo, um material de atraso de tempo tal como monoestearato de glicerina ou diestearato de glicerina sozinho ou com uma cera pode ser empregado.

[00100] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os ingredientes ativos para produzir uma forma de dosagem pode variar dependendo do tratamento pretendido para o indivíduo e o modo de administração particular. Por exemplo, em algumas modalidades, uma forma de dosagem para administração oral a humanos pode conter aproximadamente de 1 a 1000 mg de material ativo formulado com uma quantidade apropriada e conveniente de um excipiente farmacologicamente aceitável. Em certas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável varia de cerca de 5 a cerca de 95% das composições totais (peso:peso).

Métodos

[00101] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de inibição de MCL-1. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de inibição de MCL-1 em um indivíduo (por exemplo, um humano) compreendendo administrar um composto de Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo.

[00102] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratar ou prevenir câncer. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratar ou prevenir câncer compreendendo administrar a um paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo. Em algumas modalidades, o câncer é malignidade hematológica. Em algumas modalidades, o câncer é mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, cân-

cer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer de ovário, câncer de rim, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena, linfoma, e leucemia.

[00103] Os compostos descritos aqui podem ser administrados por qualquer rotina apropriada para o uso em um método descrito aqui. As rotinas adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), e similar(es).

[00104] Os compostos descritos aqui podem ser administrados a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem eficaz por um período de tempo ou duração, tal como pelo menos uma semana, pelo menos cerca de um mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 6 meses, ou pelo menos cerca de 12 meses ou mais. Em uma variação, o composto é administrado em um esquema diário ou intermitente para a duração da vida do indivíduo.

[00105] A dosagem ou frequência de dosagem de um composto da presente invenção pode ser ajustada durante o curso do tratamento, com base no julgamento do médico administrando.

[00106] As quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos descritos aqui são de cerca de 0,00001 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 10 mg/kg peso corporal por dia, tal como de cerca de 0,0001 mg/kg peso corporal por dia a cerca de 10 mg/kg peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,001 mg/kg peso corporal por dia a cerca de 1 mg/kg peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,01 mg/kg peso corporal por dia a cerca de 1 mg/kg peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,05 mg/kg peso corporal por dia a cerca de 0,5 mg/kg peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,3 µg a cerca de 30 mg por dia, ou tal como de cerca de 0,3 µg a cerca de 30 mg

por dia.

[00107] Um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais em qualquer quantidade de dosagem do composto da presente invenção (por exemplo, de 1 mg a 1000 mg do composto). As quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, podem variar de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 1000 mg por dose, tal como de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 0,1 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 10 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa) são de cerca de 1 mg por dose, ou cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou cerca de 100 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa) são cerca de 100 mg por dose, ou cerca de 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, ou cerca de 500 mg por dose.

[00108] As quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, podem variar de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 1000 mg por dose, tal como de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 0,1 mg por dose a

cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 10 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), são de cerca de 1 mg por dose, ou cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou cerca de 100 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), são de cerca de 100 mg por dose, ou cerca de 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, ou cerca de 500 mg por dose.

[00109] Uma dose única pode ser administrada de hora em hora, diariamente ou semanalmente. Por exemplo, uma dose única pode ser administrada uma vez a cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ou uma vez a cada 24 horas. Uma dose única pode também ser administrada uma vez a cada 1 dia, 2, 3, 4, 5, 6, ou uma vez a cada 7 dias. Uma dose única pode também ser administrada uma vez a cada 1 semana, 2, 3, ou uma vez a cada 4 semanas. Em certas modalidades, uma dose única pode ser administrada uma vez a cada semana. Uma dose única pode também ser administrada uma vez a cada mês. Em algumas modalidades, um composto descrito aqui é administrado uma vez diariamente em um método descrito aqui. Em algumas modalidades, um composto descrito aqui é administrado duas vezes diariamente em um método descrito aqui.

[00110] A frequência de dosagem de um composto descrito aqui será determinada pelas necessidades do paciente individual e pode ser, por exemplo, uma vez por dia ou duas vezes, ou mais vezes, por dia. A administração de um composto continua enquanto for necessá-

rio para tratar o câncer. Por exemplo, um composto descrito aqui pode ser administrado a um humano tendo cancer durante um período de 20 dias a 180 dias ou, por exemplo, durante um período de 20 dias a 90 dias ou, por exemplo, durante um período de 30 dias a 60 dias.

[00111] A administração pode ser intermitente, com um período de vários ou mais dias durante o qual um paciente recebe uma dose diária de um composto descrito aqui, seguido por um período de vários ou mais dias durante o qual um paciente não recebe uma dose diária do composto. Por exemplo, um paciente pode receber uma dose de um composto qualquer outro dia, ou três vezes por semana. Novamente, como forma de exemplo não limitante, um paciente pode receber uma dose de um composto a cada dia durante um período de 1 a 14 dias, seguido por um período de 7 a 21 dias durante o qual o paciente não recebe uma dose do composto, seguido por um período subsequente (por exemplo, de 1 a 14 dias) durante o qual o paciente novamente recebe uma dose diária do composto. Os períodos alternantes de administração do composto, seguido pela não administração do composto, podem ser repetidos como clinicamente requeridos para tratar o paciente.

Terapia de Combinação

[00112] Também fornecidos são os métodos de tratamento em que um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é fornecido a um paciente em combinação com um ou mais agentes ativos adicionais ou terapia.

[00113] Desse modo, em uma modalidade, um método de tratar câncer e/ou doenças ou sintomas que co-apresentam ou são exacerbados ou desencadeados pelo câncer, por exemplo, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou uma reação

inflamatória aguda, compreende administrar a um paciente em necessidade deste, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente em combinação com um agente adicional (por exemplo, um segundo, terceiro, quarto ou quinto agente ativo) que pode ser útil para tratar um câncer, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória e/ou uma reação inflamatória aguda incidente para ou co-apresentando com um câncer. O tratamento com o segundo, terceiro, quarto ou quinto agente ativo pode ser antes de, concomitante com, ou após o tratamento com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é combinado com outro agente ativo em uma forma de dosagem única. Os terapêuticos antitumor ou anticâncer adequados que podem ser empregados em combinação com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem, porém não são limitados a, agentes quimioterapêuticos, por exemplo, mitomicina C, carboplatina, taxol, cisplatina, paclitaxel, etoposídeo, doxorubicina, ou uma combinação compreendendo pelo menos um dos agentes quimioterapêuticos acima descritos. Os agentes antitumor radioterapêuticos podem também ser empregados, sozinhos

ou em combinação com os agentes quimioterapêuticos.

[00114] Um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser útil como agentes quimio-sensibilizantes, e desse modo, podem ser úteis em combinação com outros fármacos quimioterapêuticos, em particular, fármacos que induzem a apoptose. Desse modo, em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para aumentar a sensibilidade de células de câncer para quimioterapia, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de ou passando por quimioterapia, um agente quimioterapêutico juntamente com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade suficiente para aumentar a sensibilidade de células de câncer ao agente quimioterapêutico.

[00115] Exemplos de outros fármacos quimioterapêuticos que podem ser empregados em combinação com os compostos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem inibidores de topoisomerase I (camptotesina ou topotecan), inibidores de topoisomerase II (por exemplo, daunomicina e etoposídeo), agentes de alquilação (por exemplo, ciclofosfamida, melfalan e BCNU), agentes direcionados à tubulina (por exemplo, taxol e vimblastina), e agentes biológicos (por exemplo, anticorpos tais como anticorpo anti CD20, IDEC 8, imunotoxinas e citocinas).

[00116] Em algumas modalidades, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa),

Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é empregado em combinação com Rituxan® (Rituximab) e/ou outros agentes que trabalham seletivamente esgotando as células-B CD20+.

[00117] Incluídos aqui estão os métodos de tratamento em que um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em combinação com um agente anti-inflamatório. Os agentes anti-inflamatórios incluem, porém não são limitados a, NSAIDs, inibidores de enzima ciclooxygenase específicos de COX-2 e não específicos, compostos de ouro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas dos receptores do receptor de fator de necrose de tumor (TNF), imunossuppressores e metotrexato.

[00118] Exemplos de NSAIDs incluem, porém não são limitados a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxen e naproxen sódico, diclofenaco, combinações de diclofenaco sódico e misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona de sódio, sulfasalazina, tolmetin sódico, e hidroxicloroquina. Exemplos de NSAIDs também incluem os inibidores específicos de COX-2 (isto é, um composto que inibe COX-2 com um IC_{50} que é pelo menos 50 vezes menor do que o IC_{50} para COX-1) tais como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib e/o urofecoxib.

[00119] Em uma outra modalidade, o agente anti-inflamatório é um salicilato. Os salicilatos incluem, porém não são limitados a, ácido acetilsalicílico ou aspirina, salicilato de sódio, e salicilatos de colina e magnésio.

[00120] O agente anti-inflamatório pode também ser um corticosteroide. Por exemplo, o corticosteroide pode ser selecionado de cortisona, dexametasona, metilaprednisolona, prednisolona, fosfato de pred-

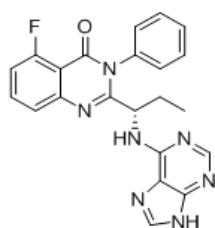
nisolona de sódio e prednisona. Em algumas modalidades, o agente terapêutico anti-inflamatório é um composto de ouro tal como tomalato de sódio de ouro ou auranofina. Em algumas modalidades, o agente anti-inflamatório é um inibidor metabólico tal como um inibidor de diidrofolato reductase, tal como metotrexato ou um inibidor de desidrogenase diidroorotato, tal como leflunomida.

[00121] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é empregado em combinação com pelo menos um composto anti-inflamatório que é um anticorpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumabe ou pexelizumab), um antagonista de TNF, tal como entanercept, ou infliximab, o qual é um anticorpo monoclonal alfa anti-TNF.

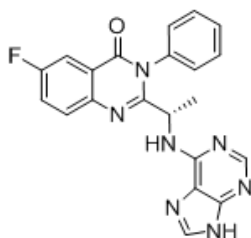
[00122] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é empregado em combinação com pelo menos um agente ativo que é um composto imunossupressor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimo, azatioprina ou micofenolato mofetila.

[00123] Em outras modalidades, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é empregado em combinação com um ou mais inibidores de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), incluindo, por exemplo, os Compostos A, B e C (cujas estruturas são fornecidas abaixo), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

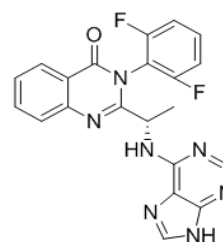
Composto A



Composto B



Composto C



[00124] Os Compostos A, B e C são descritos em WO2015/017460 e WO2015/100217. Exemplos adicionais de inibidores de PI3K incluem, porém não são limitados a, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, taselisib, TG100115, TGR-1202, TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmanin, ZSTK474, e os compostos descritos em WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), e WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

[00125] Ainda em outra modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser empregado em combinação com os inibidores de Tirosina Cinase de Baço (SYK). Exemplos de inibidores de SYK incluem, porém não são limitados a, 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, taminib (R406), e aqueles descritos em U.S. 8450321 (Gilead Connecticut) e aqueles descritos em U.S.

2015/0175616.

[00126] Ainda em outra modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser empregado em combinação com inibidores de Tirosina-cinase (TKIs). TKIs podem alvejar os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs) e os receptores para o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Exemplos de TKIs incluem, porém não são limitados a, afatinib, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, e TH-4000.

[00127] Em ainda outras modalidades, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser empregado em combinação com um ou mais inibidores de 2 (LOXL) tipo lisil oxidase ou uma substância que liga-se ao LOXL, incluindo, por exemplo, um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) com isotipo IgG4 de imunoglobulina direcionado contra LOXL2 humano. Exemplos de inibidores de LOXL incluem, porém não são limitados a, anticorpos descritos em WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Exemplos de inibidores de LOXL2 incluem, porém não são limitados a, anticorpos descritos em WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences), e WO 2011/097513 (Gilead Biolo-

gics).

[00128] Ainda em outra modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser empregado em combinação com os inibidores do receptor 8 tipo Toll (TLR8). Exemplos de inibidores de TLR8 incluem, porém não são limitados a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimode, resiquimode, VTX-1463, e VTX-763.

[00129] Ainda em outra modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser empregado em combinação com os inibidores de receptor tipo Toll (TLR9). Exemplos de inibidores de TLR9 incluem, porém não são limitados a, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimode, litenimode, MGN-1601, e PUL-042.

[00130] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de BTK (Tirosina cinase de Bruton). Um exemplo de tal inibidor de BTK é um composto descrito na Patente dos Estados Unidos 7.405.295. Exemplos adicionais de inibidores de BTK incluem, porém não são limitados a, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ibrutinib, M-2951, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, espebrutinib (CC-292), e TAK-020.

[00131] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula

(Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de BET. Um exemplo de tal inibidor de BET é um composto descrito em WO2014/182929, os conteúdos totais dos quais são incorporados aqui por referência.

[00132] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de TBK (Cinase de Ligação Tanque). Um exemplo de tal inibidor de TBK é um composto descrito em WO2016/049211.

[00133] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de OX40. Um exemplo de tal inibidor de OX40 é um composto descrito em U.S. 8.450.460, os conteúdos totais dos quais são incorporados aqui por referência.

[00134] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de JAK-1. Um exemplo de tal inibidor de JAK-1 é um composto descrito em WO2008/109943. Exemplos de outros inibidores de JAK incluem, porém não são limitados a, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543,

fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110, lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (antigamente tasocitinib), e XL019.

[00135] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com inibidores de Indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenase (IDO). Um exemplo de tal inibidor de IDO é um composto descrito em WO2016/186967. Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa) são úteis para o tratamento de câncer em combinação com inibidores de IDO1 incluindo, porém não limitado a, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacina com base em NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, e shIDO-ST.

[00136] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um inibidor de Proteína Cinase ativada por Mitogênio (MEK). Os inibidores de MEK úteis para o tratamento de combinação com um composto(s) de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), incluem antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib e trametinib.

[00137] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula

(Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com inibidores de Cinase de regulação de sinal de Apoptose (ASK): Inibidores de ASK incluem, porém não são limitados a, aqueles descritos em WO 2011/008709 (Gilead Sciences) e WO 2013/112741 (Gilead Sciences) incluindo, por exemplo, selonsertib.

[00138] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser combinado com grupo de inibidores de Diferenciação 47 (CD47). Exemplos de inibidores de CD47 incluem, porém não são limitados a, anti-CD47 mAbs (Vx-1004), anti-humano CD47 mAbs (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticorpo humanizado anti-CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, e TTI-621.

[00139] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser combinado com Inibidores Cinase dependente de Ciclina (CDK). Os inibidores de CDK incluem inibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6 e 9, tais como abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, e TG-02.

[00140] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser combinado com Inibidores do Receptor do Domínio de Discoidina

(DDR) para o tratamento de câncer. Os inibidores de DDR incluem inibidores de DDR1 e/ouDDR2. Exemplos de inibidores de DDR incluem, porém não são limitados a, aqueles descritos em WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), e WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

[00141] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser combinado com inibidores de Histona Desacetilase (HDAC) tais como aqueles descritos na Patente dos Estados Unidos 8.575.353 e equivalentes destes. Exemplos adicionais de inibidores de HDAC incluem, porém não são limitados a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907, entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), e vorinostat.

[00142] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é útil para o tratamento de câncer em combinação com um padrão de cuidado no tratamento do respectivo câncer. Alguém versado na técnica é ciente do padrão de cuidado de uma data fornecida no campo particular da terapia de câncer ou com relação a um propenso câncer.

[00143] Certas modalidades do presente pedido incluem ou usam um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O um ou mais agente terapêutico adicional pode ser um agente útil para o tratamento de

câncer, inflamação, doença autoimune e/ou condições relacionadas. O um ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser um agente quimioterapêutico, um agente anti-angiogênico, um agente antifibrótico, um agente anti-inflamatório, um agente de modulação imune, um agente imunoterapêutico, um anticorpo terapêutico, um agente radioterapêutico, um agente anti-neoplástico, um agente anti-câncer, um agente antiproliferação ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades, o(s) composto(s) descritos aqui podem ser empregados ou combinados com um agente quimioterapêutico, um agente antian-giogênico, um agente antifibrótico, um agente anti-inflamatório, um agente de modulação imune, um agente imunoterapêutico, um anti-corpo terapêutico, um agente radioterapêutico, um agente antineoplás-tico ou um agente anti-câncer, um agente antiproliferação, ou qualquer combinação destes.

[00144] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo opcio-nalmente em combinação com um agente anticâncer adicional descrito aqui, pode ser empregado ou combinado com um agente anti-neoplástico ou um agente anticâncer, agente antifibrótico, um agente anti-inflamatório, ou um agente de modulação imune.

[00145] Em uma modalidade, são fornecidos *kits* compreendendo uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fór-mula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), ou Fórmula (IIa) ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente anticâncer adicional, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, são fornecidos os *kits* compreendendo uma compo-sição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula (I),

Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente anticâncer adicional, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o *kit* compreende instruções para o uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade, as instruções no *kit* são direcionadas ao uso da composição farmacêutica para o tratamento de uma malignidade hematológica, mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer de ovário, câncer de rim, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena, linfoma, e/ou leucemia.

[00146] O pedido também fornece o método para tratar um indivíduo que está passando por uma ou mais terapias padrões, tal como quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia, ou combinações destas compreendendo administrar ou co-administrar um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ao referido indivíduo. Consequentemente, um ou mais composto(s) de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou tautômeros ou sal farmaceuticamente aceitáveis destes, podem ser administrados antes, durante ou após a administração de uma quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia ou combinação destes.

[00147] Em uma modalidade, o indivíduo pode ser um humano que é (i) substancialmente refratário a pelo menos um tratamento de quimioterapia, ou (ii) na recaída após o tratamento com a quimioterapia, ou ambos (i) e (ii). Em algumas modalidades, o indivíduo é refratário a

pelo menos dois, pelo menos três ou pelo menos quatro tratamentos de quimioterapia (incluindo quimioterapias padrões ou experimentais).

[00148] Em uma modalidade, o indivíduo é refratário a pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três ou pelo menos quatro tratamentos de quimioterapia (incluindo quimioterapia padrão ou experimental) selecionado de fludarabina, rituximabe, obinutuzumabe, agentes de alquilação, alemtuzumabe e outros tratamentos de quimioterapia tal como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximabe-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hiperCVAD (rituximabe-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximabe, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomibe e rituximabe; temsirolimo e rituximabe; temsirolimo e Velcade®; Iodo-131 tositumomabe (Bexxar®) e CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximabe-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo); R-ICE (rituximabe-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe); FR (fludarabina, rituximabe); e D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, Adriamycin®, ciclofosfamida, etoposídeo).

[00149] Outros exemplos de tratamentos de quimioterapia (incluindo quimioterapias padrões ou experimentais) são descritos abaixo. Além disso, o tratamento de certos linfomas é revisto em Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's linfoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; e Wierda, W.G., "Current e Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Os padrões de incidência de linfoma nos Estados Unidos são perfilados em Morton, L.M., e *outro(s)*. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

[00150] Exemplos de agentes imunoterapêuticos tratando linfoma

ou leucemia incluem, porém não são limitados a, rituximabe (tal como Rituxan), alemtuzumabe (tal como Campat, MabCampat), anticorpos anti-CD19, anticorpos anti-CD20, anticorpos anti-MN-14, anti-TRAIL, Anti-TRAIL DR4 e anticorpos DR5, anticorpos anti-CD74, apolizumabe, bevacizumabe, CHIR-12.12, epratuzumabe (anticorpo humanizado hLL2- anti-CD22), galiximabe, ha20, ibritumomabe tiuxetan, lumiliximab, milatuzumabe, ofatumumabe, PRO131921, SGN-40, vacina de peptídeo análogo WT-1, vacina de peptídeo WT1 126-134, tositumomabe, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo, e veltuzumabe. Agentes de imunoterapia adicionais incluem empregando-se vacinas de câncer com base na constituição genética de um tumor de paciente individual, tal como exemplo de vacina de linfoma é GTOP-99 (MyVax®).

[00151] Exemplos de agentes de quimioterapia para tratar linfoma ou leucemia incluem aldesleucina, alvocidibe, antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina anti-timócito, triidrato de amifostina, aminocamptotecina, trióxido arsênico, beta aletina, ABT-263 inibidor da proteína da família Bcl-2, BMS-345541, bortezomibe (Velcade®), briostatina 1, busulfan, carboplatina, campat-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatina, Cladribina (Leustarina), Clorambucil (Leukeran), Curcumina, ciclosporina, Ciclofosfamida (Ciloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostina), citarabina, denileucina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, Doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastina), cloridrato de doxorubicina, enzastaurina, epoetina alfa, etoposídeo, Everolimo (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, Flavopiridol, Fludarabina (Fludara), Geldanamina (17-AAG), ifosfamida, cloridrato de irinotecano, ixabepilona, Lenalidomida (Revlimid®, CC-5013), células exterminadoras ativadas por linfocina, melfalan, metotrexato, cloridrato de mitoxantrona, gadolínio de motexafina, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen (Genasen-

se) Obatoclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos graxos de ômega-3, oxaliplatina, paclitaxel, PD0332991, cloridrato de doxorubicina lipossômica PEGilada, pegfilgrastim, Pentstatina (Nipent), perifosina, Prednisolona, Prednisona, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), interferon alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligante de flt3 recombinante, trombo-poietina humana recombinante, rituximabe, sargramostim, citrato de sildenafil, sinvastatina, sirolimo, Estiril sulfonas, tacrolimo, tanespimicina, Temsirolimo (CCI-779), Talidomida, linfócitos alogeneicos terapêuticos, tiotepa, tipifarnibe, Velcade® (bortezomibe ou PS-341), Vincristina (Oncovin), sulfato de vincristina, ditartarato de vinorelbina, Vorinostat (SAHA), vorinostat, e FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo), MCP (mitoxantrona, clorambucil, e prednisolona), R-CHOP (rituximabe mais CHOP), R-CVP (rituximabe mais CVP), R-FCM (rituximabe mais FCM), R-ICE (rituximabe-ICE), e R-MCP (Rituximab-MCP).

[00152] Em algumas modalidades, o câncer é melanoma. Os agentes adequados para o uso em combinação com os compostos descritos aqui incluem, sem limitação, dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto com outros fármacos de quimioterapia tais como carmustina (BCNU) e cisplatina; o "regime de *Dartmouth*," que consiste em DTIC, BCNU, cisplatina e tamoxifeno; uma combinação de cisplatina, vinblastina, e DTIC, temozolomida ou YERVOY™. Os compostos descritos aqui pode também ser combinados com fármacos de imunoterapia, incluindo citocinas tais como interferon alfa, interleucina 2, e fator de necrose de tumor (TNF) no tratamento de melanoma.

[00153] Os compostos descritos aqui podem também ser empregados em combinação com a terapia de vacina no tratamento de melanoma. As vacinas anti-melanoma são, em alguns casos, similares às vacinas antivírus que são empregadas para prevenir doenças causadas por vírus tais como polio, sarampo e caxumba. As células de melanoma enfraquecidas ou partes de células de melanoma chamadas antígenos podem ser injetadas em um paciente para estimular o sistema imune do corpo para destruir as células de melanoma.

[00154] Os Melanomas que são confinados aos braços e pernas podem também ser tratados com uma combinação de agentes incluindo um ou mais compostos descritos aqui, empregando-se, por exemplo, uma técnica de perfusão de membro isolado hipertérmica. Este protocolo de tratamento temporariamente separa a circulação do membro envolvido do resto do corpo e injeta altas doses de quimioterapia na artéria alimentando o membro, desse modo, fornecendo altas doses à área do tumor sem expor os órgãos internos a estas doses que devem de outra forma causar efeitos colaterais severos. Normalmente, o fluido é aquecido a 102° a 104° F. Melfalan é o fármaco mais frequentemente empregado neste procedimento de quimioterapia. Isto pode ser fornecido com outro agente chamado fator de necrose de tumor (TNF) e opcionalmente em combinação com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa).

[00155] Os tratamentos terapêuticos podem ser suplementados ou combinados com quaisquer terapias acima mencionadas com tratamento ou transplante de célula tronco. Um Exemplo de método modificado é radioimunoterapia, em que um anticorpo monoclonal é combinado com uma partícula de radioisótopo, tal como índio In 111, ítrio Y 90, iodo I-131. Exemplos de terapias de combinação incluem, po-

rém não são limitados a, Iodo-131 tositumomabe (Bexxar®), Ítrio-90 ibritumomabe tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® com CHOP.

[00156] Outros procedimentos terapêuticos úteis em combinação com o tratamento com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem transplante de célula tronco de sangue periférico, transplante de célula tronco hematopoiética autóloga, transplante de medula óssea autóloga, terapia de anticorpo, terapia biológica, terapia do inibidor de enzima, irradiação corporal total, infusão de células troncos, ablação de medula óssea com suporte de célula tronco, em transplante de célula tronco de sangue periférico tratada em *in vitro*, transplante de sangue do cordão umbilical, técnica de imunoenzima, estudo farmacológico, terapia de raio gama baixo-LET cobalto-60, bleomicina, cirurgia convencional, terapia de radiação, e transplante de célula tronco hematopoiética alogênica não mieloablativa.

[00157] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com uma proteína de ligação de MMP9 e/ou um ou mais agentes terapêuticos adicionais, e um diluente farmaceuticamente aceitável, veículo ou excipiente. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas compreendem uma proteína de ligação de MMP9, um ou mais agentes terapêuticos adicionais, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, veículo ou diluente. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem o composto de Fórmula (I) e o anticorpo AB0045 anti-MMP9.

[00158] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas compreendem o composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, anticorpo AB0045 anti-MMP9, pelo menos um agente terapêutico adicional que é um agente de imunomodulação, e um excipiente, veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em certas outras modalidades, as composições farmacêuticas compreendem o anticorpo AB0045 anti-MMP9, pelo menos um agente terapêutico adicional que é um agente anti-inflamatório, e um excipiente, veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em certas outras modalidades, as composições farmacêuticas compreendem o composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o anticorpo AB0045 anti-MMP9, pelo menos um agente terapêutico adicional que é um agente antineoplásico ou agente anticâncer, e um excipiente, veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, os compostos MMP9 úteis para o tratamento de combinação com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluem, porém não são limitados a, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), e aqueles descritos em WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

[00159] Em uma modalidade, o um ou mais agente terapêutico adicional é um agente de modulação imune, por exemplo, um imunoestimulante ou um imunossupressor. Em certas outras modalidades, um agente de modulação imune é um agente capaz de alterar a função de

pontos de controle imunes, incluindo as trilhas CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 e/ou PD-1. Em outras modalidades, o agente de modulação imune são agentes de modulação de ponto de verificação imune. Os agentes de modulação de ponto de verificação imunes exemplares incluem o anticorpo anti-CTLA-4 (por exemplo, ipilimumabe), anticorpo anti-LAG-3, anticorpo anti-B7-H3, anticorpo anti-B7-H4, anticorpo anti-Tim3, anticorpo anti-BTLA, anticorpo anti-KIR, anticorpo anti-A2aR, anticorpo anti CD200, anticorpo anti-PD-1, anticorpo anti-PD-L1, anticorpo anti-CD28, anticorpo anti-CD80 ou - CD86, anticorpo anti-B7RP1, anticorpo anti-B7-H3, anticorpo anti-HVEM, anticorpo anti-CD137 ou -CD137L, anticorpo anti-OX40 ou -OX40L, anticorpo anti-CD40 ou -CD40L, anticorpo anti-GAL9, anticorpo anti-IL-10 e fármaco A2aR. Para certos tais produtos de gene de trilha imunes, o uso de antagonistas ou agonistas de tais produtos de gene é contemplado, como são os moduladores de molécula pequenos de tais produtos de gene. Em uma modalidade, o agente modulador imune é um anticorpo anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Em algumas modalidades, os agentes de modulação imunes incluem aqueles capazes de alterar a função de mediadores em trilhas de sinalização mediadas por citocina.

[00160] Em algumas modalidades, um ou mais agente anticâncer ou terapia adicional é terapia celular ou terapia de gene de câncer. A terapia de gene de câncer e a terapia celular incluem a inserção de um gene normal nas células de câncer para substituir um gene alterado ou mutado; modificação genética para silenciar um gene mutado; métodos genéticos para diretamente exterminar as células de câncer; incluindo a infusão de células imunes designadas para substituir a maioria do sistema imune do próprio paciente para realçar a resposta imune às células de câncer, ou ativar o sistema imune do próprio paciente (células T ou células exterminadoras naturais) para exterminar as células

de câncer, ou encontrar e exterminar as células de câncer; métodos genéticos para modificar a atividade celular para também alterar a responsividade imune endógena contra o câncer. Exemplos não limitantes são Algenpantucel-L (2 linhagens celulares pancreáticas), Sipuleucel-T, nanoliberação lipossômica de SGT-53 (scL) de gene p53; terapia de célula-T, tal como CD19 CAR-T tisagenlecleucel-T (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; células exterminadoras naturais alogenéticas ativadas CNDO-109-AANK, FATE-NK100, e células tronco hematopoiéticas LFU-835.

[00161] Em uma modalidade, um ou mais agente terapêutico adicional é um inibidor de ponto de verificação imune. Os tumores subvertem o sistema imune levando vantagem de um mecanismo conhecido como exaustão de célula T, que resulta da exposição crônica a antígenos e é caracterizado pela super-regulação dos receptores inibitórios. Estes receptores inibitórios servem como pontos de controle imunes a fim de prevenir as reações imunes descontroladas.

[00162] Os receptores co-inibitórios e PD-1 tal como antígeno 4 do linfócito-T citotóxico (Atenuador do Linfócito T, CTLA-4 e B (BTLA; CD272), Imunoglobulina de célula T e domínio-3 de Mucino (Tim-3), Gene-3 de ativação de linfócito (Lag-3; CD223), e outros são frequentemente referidos como um regulador de ponto de verificação. Eles agem como determinantes moleculares para influenciar a progressão do ciclo celular e outros processos de sinalização intracelular devem proceder com base na informação extracelular.

[00163] Além da reconhecimento de antígeno específico através do recep-

tor de célula T (TCR), a ativação da célula T é regulada através de um equilíbrio de sinais positivos e negativos fornecidos pelos receptores coestimulatórios. Estas proteínas de superfície são tipicamente membros do receptor de TNF ou superfamílias B7. Os anticorpos agonísticos direcionados contra ativação de moléculas coestimulatórias e anticorpos de bloqueio contra as moléculas coestimulatórias negativas podem realçar a estimulação da célula T para promover a destruição do tumor.

[00164] Proteína 1 de morte celular programada, (PD-1 ou CD279), uma proteína de transmembrana 1 tipo 55-kD, é um membro da família CD28 de receptores coestimuladores de célula T que incluem membro da superfamília de imunoglobulina CD28, CTLA-4, coestimulador induzível (ICOS), e BTLA. PD-1 é altamente expresso em células T ativadas e células B. A expressão de PD-1 pode também ser detectada em subgrupos de célula T de memória com níveis variáveis de expressão. Dois ligantes específicos para PD-1 foram identificados: ligante 1 de morte programada (PD-L1, também conhecido como B7-H1 ou CD274) e PD-L2 (também conhecido como B7-DC ou CD273). PD-L1 e PD-L2 mostraram subregular a ativação da célula T na ligação ao PD-1 igualmente em camundongo e sistemas humanos (Okazaki e outro(s)., *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824). A interação de PD-1 com seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, os quais são expressos em células dendríticas (DCs) e células apresentando antígeno (APCs), transmite estímulos regulatórios negativos para submodular a resposta imune da célula T ativada. O bloqueio de PD-1 suprime este sinal negativo e amplifica as respostas da célula T. Numerosos estudos indicam que o microambiente de câncer manipula a trilha de sinalização de PD-L1/PD-1 e que a indução da expressão de PD-L1 está associada com a inibição das respostas imunes contra o câncer, desse modo, permitindo a metástase e a progressão do câncer. A trilha de sinalização de PD-L1/

PD-1 é um mecanismo primário da evasão imune de câncer por várias razões. Esta trilha está envolvida na regulação negativa das respostas imunes das células efectoras T ativadas encontradas na periferia. PD-L1 é super-regulado nos microambientes de câncer, ao mesmo tempo que PD-1 é também super-regulado nas células T de infiltração de tumor ativadas, desse modo, possivelmente potencializando um ciclo vicioso de inibição. Esta trilha é também intrinsicamente envolvida igualmente na regulação imune adaptativa e inata através da sinalização bidirecional. Estes fatores tornam o complexo PD-1/PD-L1 um ponto central através do qual o câncer pode manipular respostas imunes e promover sua própria progressão.

[00165] O primeiro inibidor de ponto de verificação imune a ser testado em um ensaio clínico foi ipilimumabe (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), um CTLA-4 mAb. CTLA-4 pertence a superfamília de imunoglobulina de receptores, que também inclui PD-1, BTLA, TIM-3, e supressor de imunoglobulina do domínio V de ativação de célula T (VISTA). mabe Anti-CTLA-4 é um inibidor de ponto de verificação poderoso que remove "a ruptura" de ambas as células experientes com antígeno e virgens.

[00166] A terapia realça a função antitumor das células T CD8+, aumenta a relação das células T CD8+ para as células regulatórias T Foxp3+, e inibe a função supressiva das células regulatórias T. TIM-3 foi identificado como outro receptor inibitório importante expresso por células T CD8+ exaustas. Em modelos de camundongo de câncer, foi mostrado que a maioria das células T CD8+ de infiltração de tumor disfuncional realmente co-expressam PD-1 e LAG-3. LAG-3 é outro receptor inibitório recentemente identificado que age para limitar a função da célula T efetora e aumentar a atividade supressiva das células reguladoras T. Foi recentemente revelado que PD-1 e LAG-3 são extensivamente co-expressos por células T de infiltração de tumor em

camundongos, e que o bloqueio combinado de PD-1 e LAG-3 provoca as respostas imunes antitumor sinérgicas em modelos de camundongo de câncer.

[00167] Desse modo, em uma modalidade, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com um ou mais inibidores de ponto de verificação imune adicionais. Em uma modalidade, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com um ou mais inibidores de ponto de verificação imunes e um anticorpo anti-MMP9 ou fragmento de ligação de antígeno deste para tratar ou prevenir câncer. Em algumas modalidades, os inibidores do ponto de verificação imunes podem ser um anticorpo anti-PD-1 e/ou anti-PD-L1 ou um inibidor de interação anti PD-1/PD-L1. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 pode ser o anticorpo B7-H1, anticorpo BMS 936559, anticorpo MPDL3280A (atezolizumab), anticorpo MEDI-4736, anticorpo MSB0010718C ou combinações destes. De acordo com outra modalidade, o anticorpo anti-PD-1 pode ser o anticorpo nivolumab, anticorpo pembrolizumab, anticorpo pidilizumabe ou combinações destes.

[00168] Além disso, PD-1 pode também ser alvejado com AMP-224, o qual é uma proteína de fusão recombinante PD-L2-IgG. Os antagonistas adicionais das trilhas inibitórias na resposta imune incluem IMP321, uma proteína de fusão Ig LAG-3 solúvel e agonista classe II MHC, o qual é empregado para aumentar uma resposta imune para tumores. Lirilumabe é um antagonista ao receptor KIR e BMS 986016

é um antagonista de LAG3. A trilha TIM-3-Galectina-9 é outra trilha de ponto de verificação inibitório que também é um alvo promissor para a inibição do ponto de verificação. RX518 alveja e ativa o receptor do fator de necrose de tumor induzido por glucocorticoide (GITR), um membro da superfamília do receptor TNF que é expresso na superfície de múltiplos tipos de células imunes, incluindo as células T regulatórias, células T efectoras, células B, células exterminadoras naturais (NK), células dendríticas ativadas. Desse modo, em uma modalidade, um composto de Fórmula (I), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é empregado em combinação com IMP321, Lirilumabe e/ou BMS 986016.

[00169] Os anticorpos Anti-PD-1 que podem ser empregados nas composições e métodos descritos aqui incluem, porém não são limitados a: Nivolumabe /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, um anticorpo monoclonal anti-PD-1 completamente humano IgG4; pidilizumabe (MDV9300/CT-011), um anticorpo monoclonal humanizado IgG1; pembrolizumabe (MK-3475/ pembrolizumab/lambrolizumab), um anticorpo IgG4 monoclonal humanizado; durvalumabe (MEDI-4736) e atezolizumab. Os anticorpos anti-PD-L1 que podem ser empregados nas composições e métodos descritos aqui incluem, porém não são limitados a: avelumab; BMS-936559, um anticorpo IgG4 completamente humano; atezolizumabe (MPDL3280A/RG-7446), um anticorpo monoclonal humano; MEDI4736; MSB0010718C, e MDX1105-01.

[00170] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com o anticorpo anti-PD-1 nivolumab, pembrolizumab, e/ou pidilizumabe a um paciente em necessidade deste. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PD-L1 útil para o tratamento de

combinação com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é BMS-936559, atezolizumab, ou avelumab. Em uma modalidade, o agente de modulação imune inibe por meio de um ponto de verificação imune. Em outra modalidade, por meio do ponto de verificação imune é selecionado de CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 e PD-1. Os anticorpo adicionais que podem ser empregados em combinação com um composto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, nas composições e métodos descritos aqui incluem os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 descritos nas Patentes dos Estados Unidos nºs 8.008.449 e 7.943.743, respectivamente.

[00171] Em uma modalidade, um ou mais agente terapêutico adicional é um agente anti-inflamatório. Em certas outras modalidades, o agente anti-inflamatório é um inibidor do fator alfa de necrose de tumor (TNF- α). Como empregado aqui, os termos "TNF alfa," "TNF- α ," e "TNF α ," são alternadamente. TNF- α é uma citocina pro-inflamatória secretada principalmente por macrófagos, porém também por uma variedade de outros tipos de células incluindo células linfóide, mastócitos, células endoteliais, miócitos cardíacos, tecido adiposo, fibroblastos, e tecido neuronal. TNF- α é também conhecido como fator induzido por endotoxina em soro, cachectina, e fator de indução por diferenciação. A família do fator de necrose de tumor (TNF) inclui TNF alfa, TNF beta, ligante de CD40 (CD40L), ligante de Fas (FasL), ligante induzindo a apoptose relacionado com TNF (TRAIL), e LIGHT (homólogo às linfoxinas, exibe a expressão induzível, e compete com glico-

proteína D HSV para HVEM, um receptor expresso por linfócitos T), algumas das mais importantes citocinas envolvidas em, entre outros processos fisiológicos, inflamação sistêmica, lise de tumor, apoptose e iniciação da reação de fase aguda.

[00172] Os agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com o(s) composto(s) descrito aqui, podem ser empregados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas nos manuais referenciados, por exemplo, Physicians Desk Reference ou em quantidades geralmente conhecidas por um cuidador qualificado, isto é, alguém versado na técnica. Nos métodos da presente invenção, tais outros agentes terapêuticos podem ser administrados antes, simultaneamente com, ou após a administração do(s) composto(s) de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId), Fórmula (IV), ou Fórmula (IVa), ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Certos outros agentes terapêuticos podem ser combinados em uma formulação única ou *kit* quando receptivo a tal. Por exemplo, comprimido, cápsula ou formulações líquidas podem ser combinados com outro comprimido, cápsula ou formulações líquidas em um regime ou formulação de dose combinada ou fixa. Outras combinações podem ser fornecidas separadamente, contemporaneamente ou de outro modo.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTO

[00173] Algumas modalidades da presente invenção são direcionadas aos processos e intermediários úteis para preparar os compostos em questão ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00174] Os compostos descritos aqui podem ser purificados por quaisquer dos meios conhecidos na técnica, incluindo meios cromatográficos, tais como, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia de camada fina preparativa, cromatografia de coluna

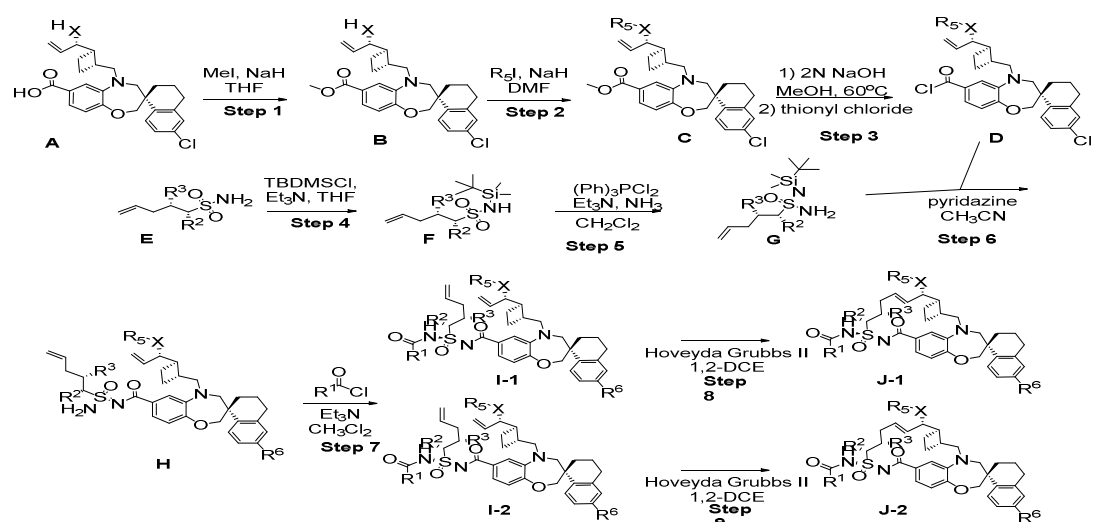
rápida e cromatografia de permuta de íon. Qualquer fase estacionária adequada pode ser usada, incluindo fases normais e reversas, bem como, resinas iônicas. Mais tipicamente os compostos descritos são purificados por meio de sílica-gel e/ou cromatografia de alumina.

[00175] Durante quaisquer dos processos para a preparação dos compostos em questão, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos sobre quaisquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser alcançado por meio de grupos de proteção convencionais como descrito em trabalhos padrão, tais como, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*," 4^a ed., Wiley, Nova Iorque 2006. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos na técnica.

Esquemas Sintéticos Gerais

Esquema 1: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

Esquema 1



Legenda: etapa; cloreto de tionila; piridazina.

[00176] **Intermediários A e E** podem ser preparados usando procedimentos descritos em Publicação Internacional No. WO 2016/033486.

[00177] **Etapa 1: Intermediário B** pode ser preparado tratando uma solução de **A** em um solvente apropriado, por exemplo, THF, com uma base apropriada, tal como, hidreto de sódio, e em seguida tratando com um apropriado agente de alquilação, tal como, iodometano.

[00178] **Etapa 2: Intermediário C** pode ser preparado tratando uma solução de **B** em um solvente apropriado, por exemplo, DMF, com uma base apropriada, tal como, hidreto de sódio, e em seguida tratando a mistura com um apropriado agente de alquilação, tal como, iodometano.

[00179] **Etapa 3: Intermediário D** pode ser preparado tratando **Intermediário C** com uma base apropriada, tal como, NaOH aquoso, KOH ou LiOH, em solvente apropriado, por exemplo, MeOH, EtOH ou THF, em temperatura elevada, preferivelmente 60 °C durante a noite. Após resfriar a mistura, acidificando com um apropriado agente ácido, tal como, HCl, concentrando, e filtrando, o ácido carboxílico sólido resultante é dissolvido em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano. Um apropriado agente de formação de cloreto de ácido, por exemplo, cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, pode ser adicionado para fornecer **Intermediário D**, que pode ser usado imediatamente na etapa seguinte.

[00180] **Etapa 4: Intermediário F** pode ser preparado dissolvendo **Intermediário E** em um solvente apropriado, tal como, THF, DMF ou CH₂Cl₂, tratando com uma apropriada base orgânica, tal como, trimetilamina, diisopropiletilamina ou imidazol, e um apropriado agente de silição, tal como, TBDMSCl ou TBDMSOTf, em temperatura apropriada, preferivelmente a 0 °C.

[00181] **Etapa 5: Intermediário G** pode ser preparado suspendendo Ph₃PCl₂ em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano, sob uma atmosfera de N₂, adicionando uma apropriada base orgânica, tal como, trimetilamina ou diisopropiletilamina, e em

seguida adicionando uma solução de **IntermediárioF** em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano seguido por borbulhamento de gás de amônia.

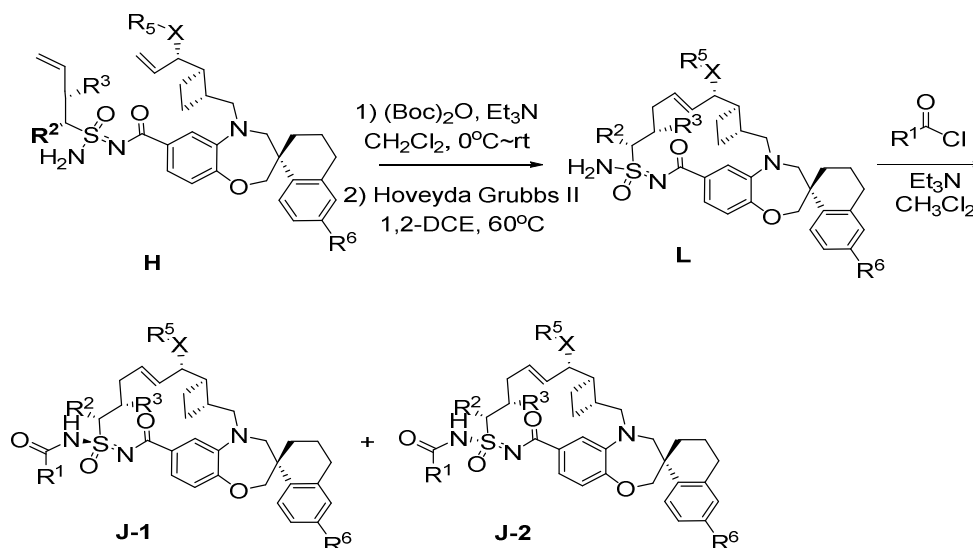
[00182] **Etapas 6:** **IntermediárioH** pode ser preparado dissolvendo **IntermediárioD** em um apropriado solvente polar, tal como, acetonitrila, e adicionando piridazina, seguida por **IntermediárioG** em um apropriado solvente polar, tal como, acetonitrila.

[00183] **Etapas 7:** **Intermediários I-1 e I-2** podem ser preparados adicionando trietilamina e cloreto de ácido sob resfriamento por banho de gelo a uma solução de **Intermediário H** em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano. Os dois estereoisômeros podem ser separados durante a purificação.

[00184] **Etapas 8 e 9:** **J-1 e J-2** podem ser preparados agitando o **Intermediário I-1** ou **I-2**, respectivamente, com catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano em temperatura elevada, preferivelmente 60 °C. Após concentração, o resíduo pode ser purificado por HPLC preparativa ou por cromatografia de coluna de sílica-gel.

Esquema 2: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

Esquema 2

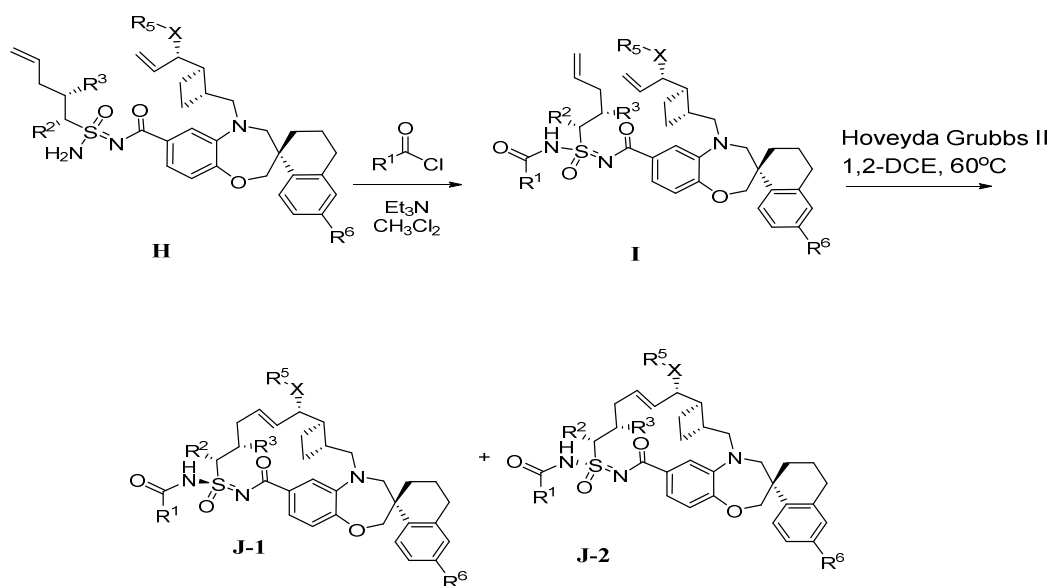


[00185] **J-1** e **J-2** podem também ser preparados de **H** como mostrado como Esquema 2. Uma solução de **Intermediário H** em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano, pode ser tratada com dicarbonato de di-terc-butila sob resfriamento por banho de gelo na presença de base apropriada, tal como, DIPEA ou TEA, e agitação em temperatura ambiente durante a noite. Após concentração e purificação por cromatografia de sílica-gel, uma mistura de diastereômeros protegidos por Boc pode ser tratada com catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano, em temperatura elevada, preferivelmente a 60 °C. Após concentração, uma mistura de diastereômeros **L** pode ser acilada com um apropriado agente de acilação, tais como, cloreto de ácido e uma base orgânica, ou ácido carboxílico com EDCI e uma base orgânica.

Esquema 3: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

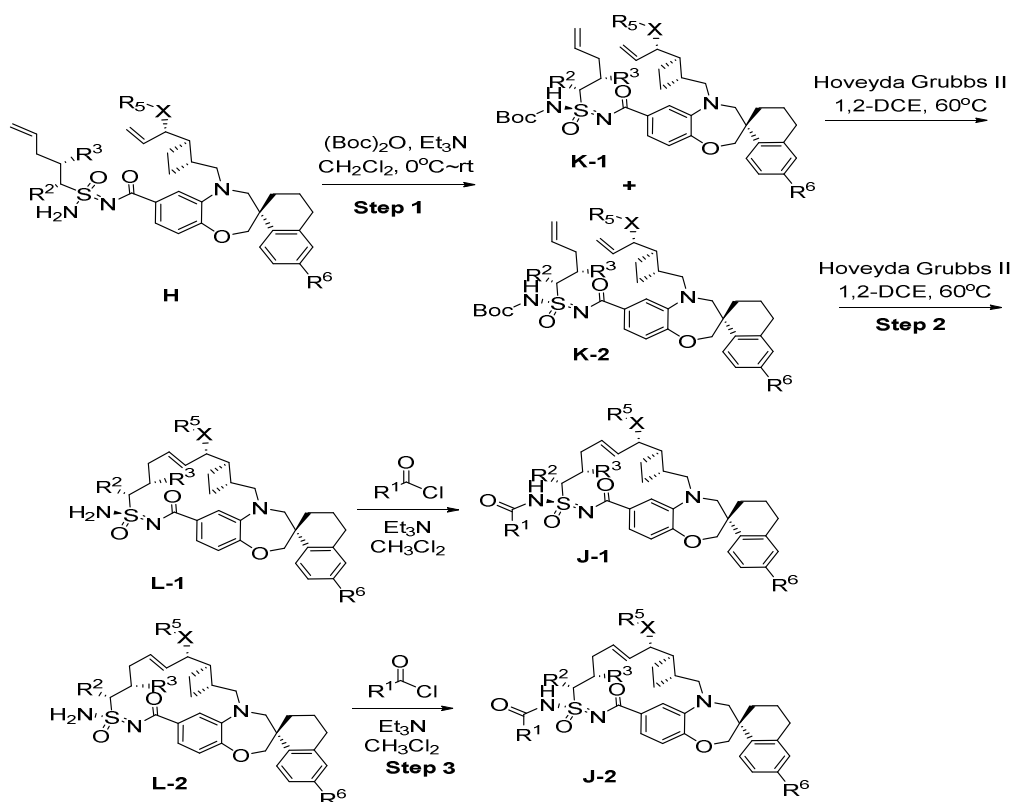
[00186] **J-1** e **J-2** podem também ser separados por cromatografia de coluna de sílica-gel ou por HPLC quiral após acilação de **Intermediário H** e macrociclização de **Intermediário I** com catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração.

Esquema 3



Esquema 4: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

Esquema 4



[00187] **Etapa 1: Intermediários K-1 e K-2** podem ser preparados adicionando trietilamina e dicarbonato de di-terc-butila a uma solução de **Intermediário H** em um solvente apropriado, tal como, CH_2Cl_2 ou

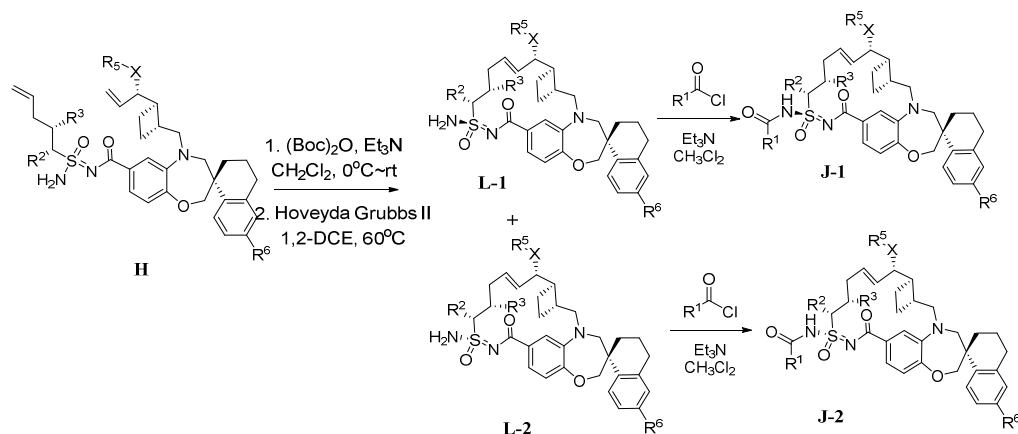
1,2-dicloroetano, sob resfriamento por banho de gelo, e agitando a mistura em temperatura ambiente durante a noite. Após concentrar a mistura de reação, o resíduo pode ser purificado por HPLC preparativa ou cromatografia de coluna de sílica-gel para separar os diastereômeros.

[00188] **Etapas 2 e 3: J-1 e J-2** podem ser preparados agitando **Intermediário K-1 ou K-2** e catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração em um solvente apropriado, tal como, CH₂Cl₂ ou 1,2-dicloroetano, em temperatura elevada, preferivelmente a 60 °C. Após concentrar a mistura de reação e purificar o resíduo por HPLC preparativa, um apropriado agente de acilação, tais como, cloreto de ácido e uma base orgânica, ou ácido carboxílico com EDCI e uma base orgânica, são adicionado para acilar **Intermediário L-1 ou L-2**, que pode ser purificado por HPLC preparativa ou por cromatografia de coluna de sílica-gel para fornecer **J-1 ou J-2**.

Esquema 5: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

[00189] **Intermediários L-1 e L-2** podem ser separados por cromatografia de coluna de sílica-gel ou por HPLC quiral após proteção por Boc e macrociclização com catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração, e em seguida acilados para fornecer **J-1 e J-2** respectivamente.

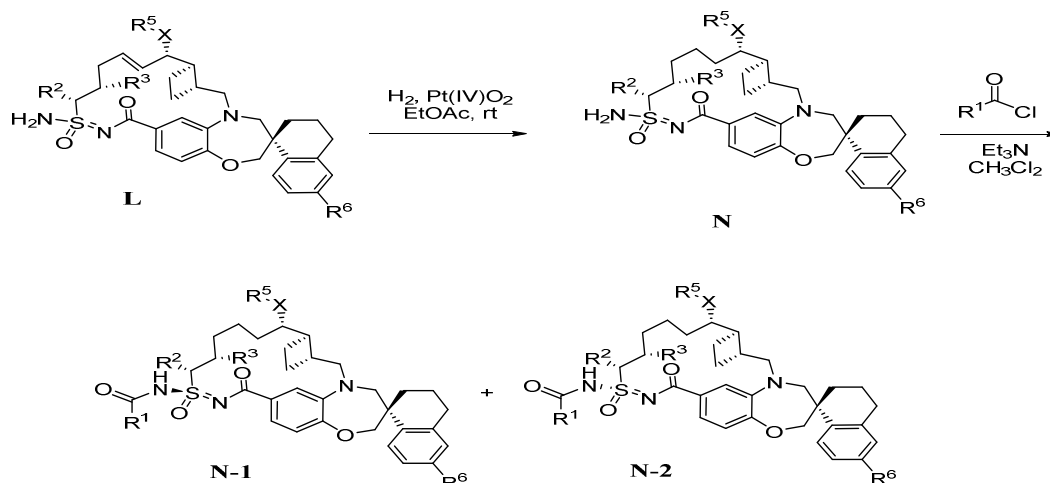
Esquema 5



Legenda: 0°C até a temperatura ambiente; Esquema 5

Esquema 6: Preparação de compostos opticamente puros de Fórmula (I)

Esquema 6

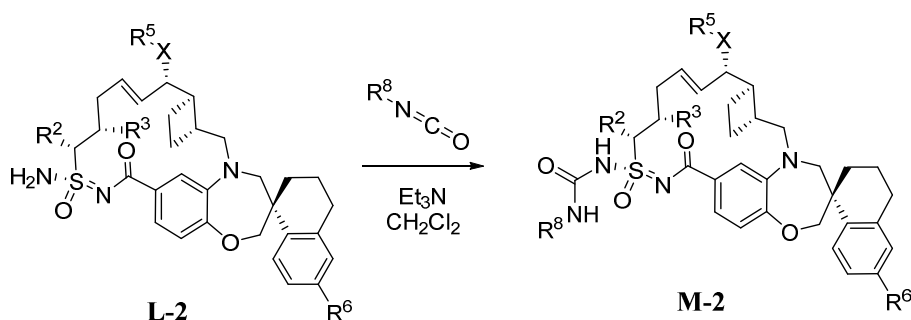


Legenda: rt = temperatura ambiente

[00190] **N-1** e **N-2** podem ser preparados de **L** como mostrado como Esquema 6, separados por cromatografia de coluna de sílica-gel ou por HPLC quiral após acilação seguida por macrociclização com catalisador Hoveyda Grubbs de segunda geração.

Esquemas 7 e 8: Preparação de compostos de Fórmula (I) em que -C(O)R¹ é -C(O)NHR⁸

Esquema 7

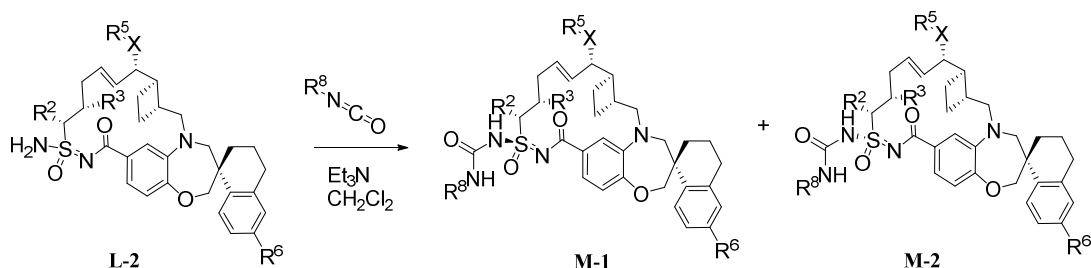


[00191] **M-2** pode ser preparado de **L-2** adicionando trietilamina e isocianato substituído em um solvente apropriado, tal como, CH_2Cl_2 ou 1,2-dicloroetano sob resfriamento por banho de gelo.

[00192] Alternativamente, os dois estereoisômeros **M-1** e **M-2** po-

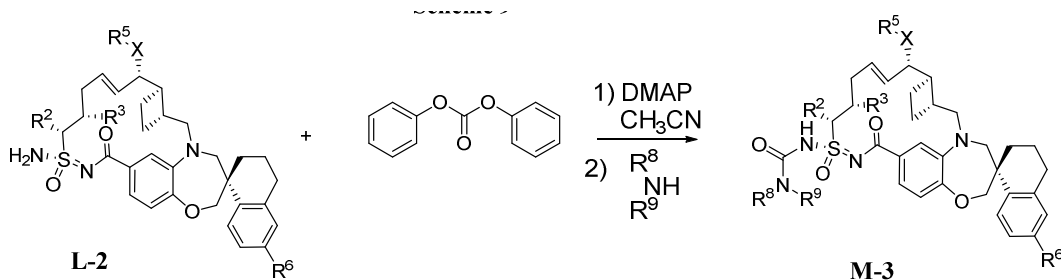
dem ser separados por cromatografia de coluna de sílica-gel ou por HPLC quiral após tratar **L-2** com isocianato substituído em um solvente apropriado, tal como, CH_2Cl_2 ou 1,2-dicloroetano na presença de base apropriada, tal como, trietilamina.

Esquema 8



Esquema 9: Preparação de compostos de Fórmula (I) em que $-\text{C(O)}\text{R}^1$ é $-\text{C(O)}\text{NR}^8\text{R}^9$

Esquema 9

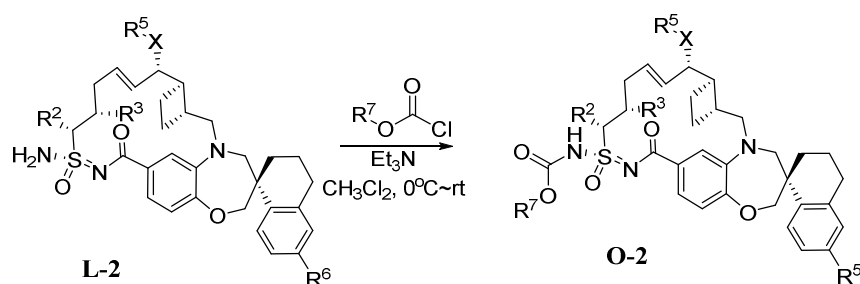


[00193] **M-3** pode ser preparado tratando **L-2** com carbonato de difenila seguido por um apropriado amina (Esquema 9).

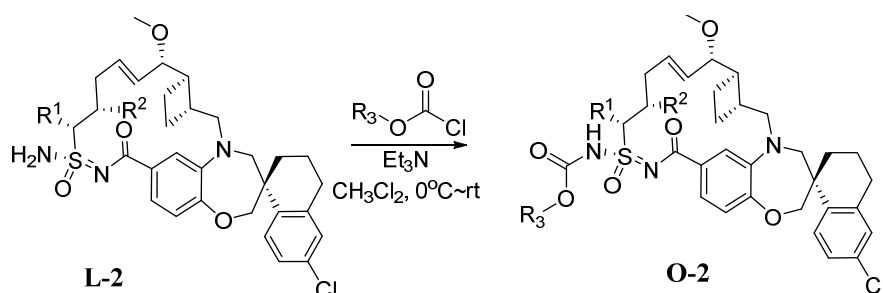
Esquemas 10, 11, e 12: Preparação de compostos de Fórmula (I) em que $-\text{C(O)}\text{R}^1$ é $-\text{C(O)}\text{OR}^7$

[00194] **O-2** pode ser preparado tratando **L-2** com um apropriado clorocarbonato e uma base apropriada, tal como, trimetilamina em um solvente apropriado, tal como, CH_2Cl_2 ou 1,2-dicloroetano.

Esquema 10



Esquema 11

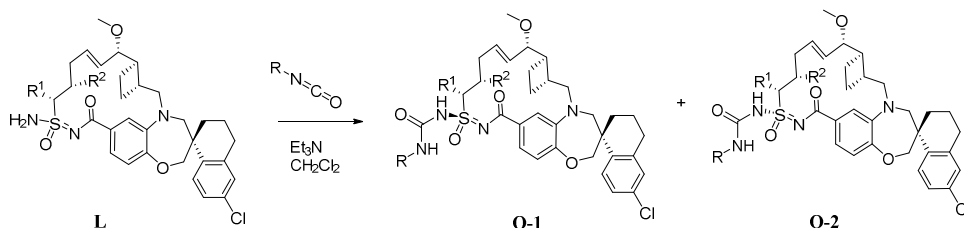


Legenda: 0°C até a temperatura ambiente

[00195] Alternativamente, **O-2** pode ser preparado tratando **L-2** com carbonato de difenila seguido por um apropriado álcool.

[00196] Alternativamente, dois estereoisômeros podem ser separados por cromatografia de coluna de sílica-gel ou por HPLC quiral após tratar a mistura diastereomérica **L** com carbonato de difenila seguido por um apropriado álcool como o nucleófilo ou com cloroformiato substituído, sob resfriamento por banho de gelo para fornecer **O-2** (Esquema 12).

Esquema 12



EXEMPLOS

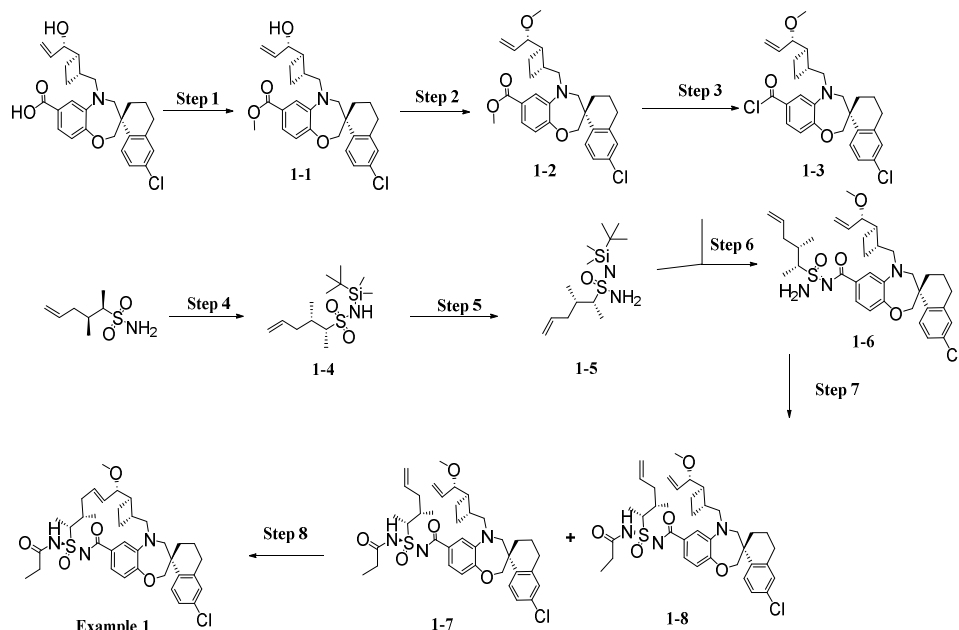
[00197] Entidades químicas exemplares da presente invenção são fornecidas nos exemplos específicos que seguem. Aqueles versados na técnica reconhecerão que para obter os vários compostos aqui, materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo

que os substituintes desejados em última análise serão realizados através do esquema de reação com ou sem proteção como apropriado para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar no lugar do substituinte desejado em última análise, um grupo adequado que pode ser realizado através do esquema de reação e substituído como apropriado com o substituinte desejado. Além disso, alguém versado na técnica reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser realizadas em qualquer ordem que seja compatível com a funcionalidade dos grupos pendentes particulares.

[00198] Os Exemplos fornecidos aqui descrevem a síntese de compostos descritos aqui, bem como, intermediários usados para preparar os compostos. Deve ser entendido que etapas individuais descritas aqui podem ser combinadas. Deve ser também entendido que bateladas separadas de um composto podem ser combinadas e em seguida realizadas na seguinte etapa sintética.

[00199] Na seguinte descrição dos Exemplos, as modalidades específicas são descritas. Estas modalidades são descritas em detalhe suficiente para habilitar aqueles versados na técnica a praticar certas modalidades da presente invenção. Outras modalidades podem ser utilizadas e lógicas e outras alterações podem ser preparadas sem se afastar do escopo da invenção. A seguinte descrição não é, portanto, destinada a limitar o escopo da presente invenção.

Exemplo 1.



Legenda: Etapa; Exemplo.

[00200] **Etapa 1: Preparação de metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiailil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato (1-1):**

A uma solução agitada de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiailil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento descrito em Pedido de Patente Internacional No. WO 2016/033486) (1,02 g, 2,18 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 183,1 mg, 4,57 mmol) em um banho de gelo, seguido por iodometano (618,7 mg, 4,359 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi em seguida vertida em H₂O resfriado e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna de sílica-gel (EtOAc / Hexanos = 2 / 3) para fornecer metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiailil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato. LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₂₈H₃₂ClNO₄: 482,0; encontrado: 482,2.

[00201] **Etapa 2: Preparação de metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-**

((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato (1-2):

A uma solução agitada de metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiailil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato (707,0 mg, 1,4 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 88,0 mg, 2,2 mmol) em um banho de gelo, seguido por iodometano (312,3 mg, 2,2 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi em seguida vertida em H₂O resfriado e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna de sílica-gel (EtOAc / Hexanos = 1 / 4) para fornecer metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato. LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₂₉H₃₄ClNO₄: 496,0; encontrado: 496,2.

[00202] Etapa 3: Preparação de cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila (1-3):

Metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato (659,0 mg, 1,33 mmol) foi agitado em NaOH aquoso a 2 N (3 mL) e MeOH (8 mL) a 60 °C durante a noite. Após resfriar, a mistura foi acidificada com HCl e concentrada. O sólido resultante foi tratado com CH₂Cl₂ e filtrado. O filtrado foi concentrada (174,5 mg, 0,36 mmol) e foi dissolvido em CH₂Cl₂ (6 mL). Cloreto de tionila (1,5 mL) foi adicionado à solução em um banho de gelo. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada. Cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-

espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila cru foi usado diretamente na etapa seguinte.

[00203] **Etapla 4: Preparação de (2R,3S)-N-(tert-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (1-4):** A uma solução agitada de (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (2,00 g, 11,28 mmol) em THF (16 mL) foi adicionada trietilamina (3,15 mL, 22,57 mmol) em um banho de gelo, seguida por TBDMSCl (2,13 g, 14,10 mmol) em THF (8 mL) lentamente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. O precipitado foi filtrado e lavado com éter. O filtrado foi concentrado e purificado por coluna de sílica-gel (EtOAc / Hexanos = 1 / 4) para fornecer (2R,3S)-N-(terc-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5,76 - 5,67 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,95 - 2,97 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,94 (m, 9H), 0,27 - 0,26 (m, 6H).

[00204] **Etapla 5: Preparação de (2R,3S)-N'-(terc-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonimidamida (1-5):** A uma suspensão agitada de Ph₃PCl₂ (754,33 mg, 2,264 mmol) em CH₂Cl₂ (4,0 mL) sob uma atmosfera de N₂, foi adicionada trimetilamina (0,43 mL, 3,087 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida resfriada para 0 °C, e uma solução de (2R,3S)-N-(terc-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (600,00 mg, 2,058 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 0 °C. Gás de amônia foi borbulhado na mistura de reação. O vaso de reação foi selado, agitado a 0 °C durante 2 horas. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado e purificado por coluna de sílica-gel (EtOAc / Hexanos = 1 / 4) para fornecer (2R,3S)-N'-(terc-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonimidamida (1-5). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5,80 - 5,69 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 2H), 4,17 (w, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,54 -

2,46 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,29 - 1,26 (m, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 3H), 0,92 - 0,88 (m, 9H), 0,13 - 0,11 (m, 6H).

[00205] **Etapla 6: Preparação de (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)(oxo)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-**

espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (1-6):

A uma solução agitada de cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-

espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila (181,00 mg, 0,362 mmol) em acetonitrila (2,0 mL) foi adicionada piridazina (0,03 mL, 0,362 mmol) em 2 mL de acetonitrila, seguida por (2R,3S)-N'-(terc-butildimetilsilil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonimidamida (126,00 mg, 0,434 mmol) em solução de acetonitrila (2,0 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel (EtOAc / Hexanos = 2 / 3) para fornecer (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)(oxo)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-

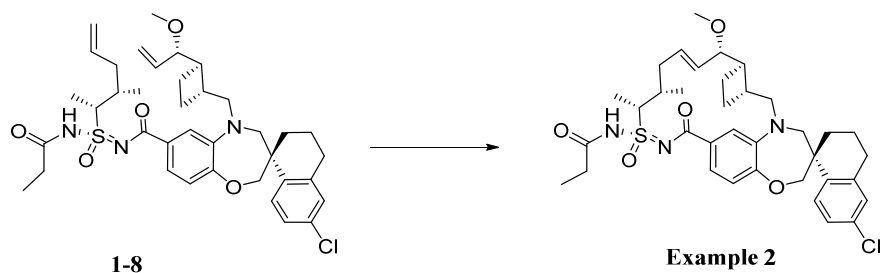
espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,49 (m, 2H), 5,18 - 5,02 (m, 4H), 4,15 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,49 - 3,28 (m, 3H), 3,25 - 3,24 (m, 3H), 2,81 - 2,45 (m, 5H), 2,15 - 1,52 (m, 10H), 1,40 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 28,4, 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₆ClN₃O₄S: 640,3; encontrado: 640,3.

[00206] **Etapla 7: Preparação de 1-7 e 1-8:** A uma solução agitada de (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)(oxo)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-

hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (30,00 mg, 0,047 mmol) em CH₂Cl₂ (4,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,01 mL, 0,07 mmol) em um banho de gelo, seguida por cloreto de propionila (5,20 mg, 0,056 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 150 x 21,2 mm, 50% a 90-95% de acetonitrila/água com 0,1% de ácido trifluoroacético, 15 mL/min, usada ao longo desta seção experimental a menos que de outro modo mencionado) para fornecer o **1-7** (fração mais polar) e **1-8** (fração menos polar). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₅₀ClN₃O₅S: 696,3; encontrado: 696,3.

[00207] **Etapla 8: Preparação de Exemplo 1:** O diastereômero único **1-7** de Etapa 7 (11,0 mg, 0,016 mmol) e catalisador de segunda geração Hoveyda Grubbs (2,0 mg, 0,003 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (6,0 mL) a 60 °C durante 4 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 1**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,69 (dd, *J* = 15,8, 7,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 22,8, 12,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 14,8, 10,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,58 - 1,68 (m, 14H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₆ClN₃O₅S: 668,3; encontrado: 668,3.

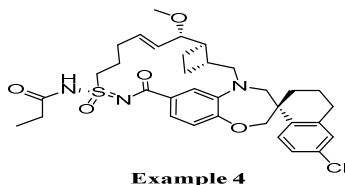
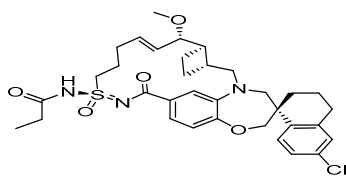
Exemplo 2.



Legenda: Exemplo

[00208] **Exemplo 2** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 1 (Etapa 8) usando diastereômero **1-8** em vez de **1-7**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,47 (w, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 3H), 2,49 - 1,64 (m, 13H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 668,3; encontrado: 668,3.

Exemplos 3 e 4.



[00209] **Etapa 1: Preparação de N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida:**

N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida foi preparado da mesma maneira como **Exemplo 1** (Etapa 4 e Etapa 5) usando pent-4-eno-1-sulfonamida em vez de (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,78 (ddt, J = 17,0, 10,2, 6,8 Hz, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

[00210] **Etapa 2: Preparação de (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-**

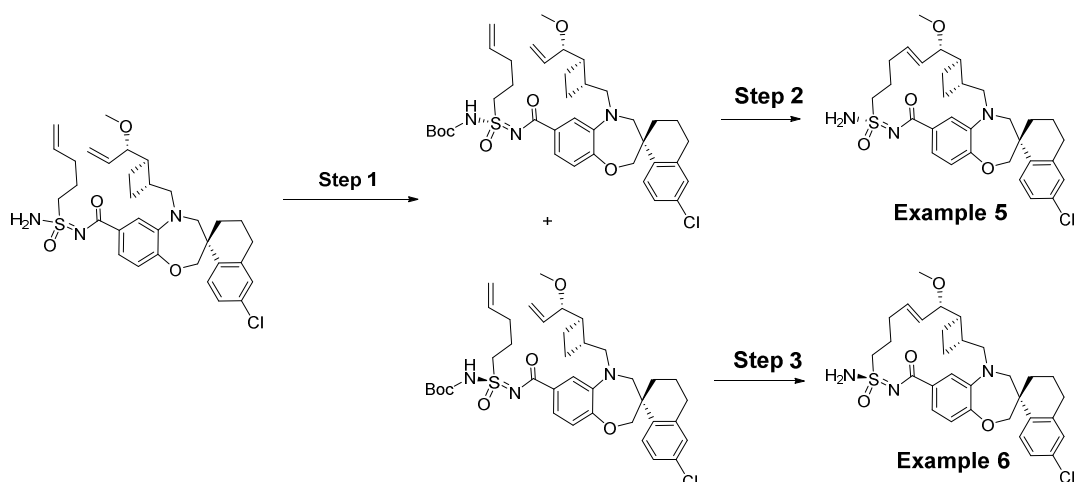
il)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida: N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida foi tratada com cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila na presença de piridazina de maneira similar como no **Exemplo 1** (Etapa 6) para fornecer o composto título.

[00211] **Etapa 3: Preparação de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-il) (propionamido)-l6-sulfanilideno)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida:** A uma solução agitada de (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-il)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (66 mg, 0,11 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) foi adicionada trietil amina (0,02 mL, 0,162 mmol) em um banho de gelo, seguida por cloreto de propionila (11,97 mg, 0,129 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-il) (propionamido)-l6-sulfanilideno)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida.

[00212] **Etapa 4: Preparação de Exemplo 3 e Exemplo 4:** (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-il)(propionamido)-l6-sulfanilideno)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (55,0 mg, 0,082 mmol) e catalisador de segunda geração Hoveyda Grubbs (5,14 mg, 0,008 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (16,0 mL) a 60°C durante 4 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC

preparativa para fornecer **Exemplo 3** (fração mais polar) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₂ClN₃O₅S: 640,2; encontrado: 640,2) e **Exemplo 4** (fração menos polar) (¹H RMN (400 MHz, Cloro-fórmio-*d*) δ 7,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,86 - 5,82 (m, 1H), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 3,59 - 3,57 (m, 1H), 3,34 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 4H), 2,50 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,38 - 1,66 (m, 10H), 1,39 - 1,34 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₂ClN₃O₅S: 640,2; encontrado: 640,2).

Exemplos 5 e 6.



Método 1:

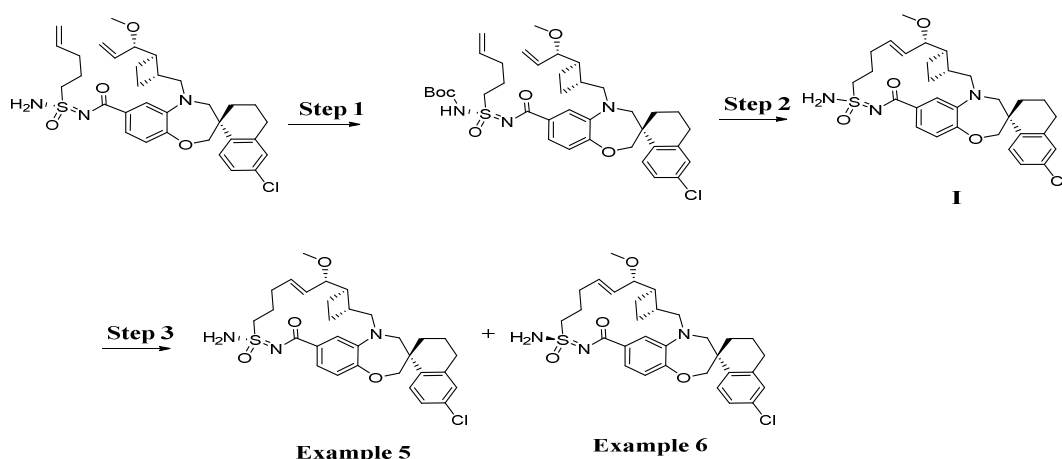
[00213] **Etapa 1: Preparação de terc-butil ((R)-N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato e terc-butil (N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato:** A uma solução agitada de (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-il)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-

2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (**Exemplo 3/4** Etapa 2, 32,00 mg, 0,052 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,02 mL, 0,105 mmol) em um banho de gelo, seguido por dicarbonato de di-terc-butila (17,11 mg, 0,078 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer terc-butil ((R)-N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato de fração mais polar, e terc-butil (N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato de fração menos polar.

[00214] **Etapa 2: Preparação de Exemplo 5:** terc-butil (N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato (14 mg, 0,02 mmol) e catalisador de segunda geração Hoveyda Grubbs (1,25 mg, 0,002 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (6,0 mL) a 60 °C durante 4 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 5**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₁H₃₈ClN₃O₄S: 584,2; encontrado: 584,2.

[00215] **Etapa 3: Preparação de Exemplo 6:** Exemplo 6 foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 5 usando terc-butil ((R)-N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₁H₃₈ClN₃O₄S: 584,2; encontrado: 584,2.

Método 2:

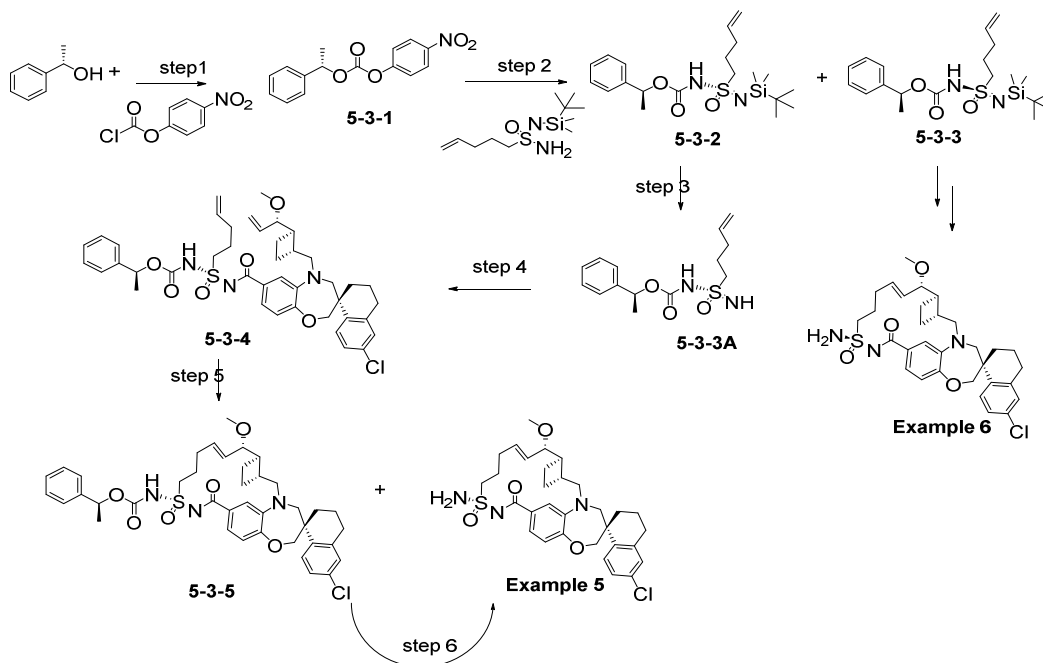


[00216] **Etapla 1: Preparação de terc-butil ((R)-N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato:** A uma solução agitada de (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-il)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (140,00 mg, 0,229 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,06 mL, 0,458 mmol) em um banho de gelo, seguida por dicarbonato de di-terc-butila (74,97 mg, 0,343 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer terc-butil ((R)-N-((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil)pent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato como uma mistura de diastereômeros.

[00217] **Etapla 2 e Etapla 3:** A mistura protegida por Boc de diastereômeros de Método 2, Etapla 1 (112,0 mg, 0,157 mmol) e catalisador de segunda geração Hoveyda Grubbs (9,83 mg, 0,016 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (6,0 mL) a 60 °C durante 4 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer intermediário **5-1** como uma mistura de diastereômeros, que fo-

ram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (EtO-Ac/Hexanos = 3/2) para fornecer **Exemplo 5** (fração menos polar) e **Exemplo 6** (fração mais polar).

Método 3:



[00218] **Etapa 1:** Preparação de (S)-4-nitrofenil (1-feniletil) carbonato (**5-3-1**): uma mistura de (1S)-1-(4-fenilfenil)etanol (8,7 g, 71,2 mmol) foi dissolvida em MeTHF (90 mL) e resfriada para 0 °C. A esta solução agitada fria foi adicionada piridina (7,1 mL). Uma solução de 4-nitro-fenil-cloroformiato (14,4 g, 71,2 mmol) em MeTHF (60,0 mL) foi em seguida adicionada gota a gota por meio de funil de gotejamento. Após adição, a mistura resultante foi removida do banho de resfriamento e agitada em ambiente durante 2 horas. TLC mostrou que (1S)-1-(4-fenilfenil)etanol foi consumido, porém, 4-nitro-fenil-cloroformiato ainda permaneceu. Mais (1S)-1-(4-fenilfenil)etanol (2,6 g, 21,3 mmol) e piridina (1,0 mL) foram adicionados e a agitação continuou durante a noite. A reação foi em seguida lavada com HCl a 1 N (2x), salmoura (2x), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi em seguida dissolvido em DCM e misturado com sílica-gel, concentrado até a secura, dividido em duas execuções, purificado por cromatografia

fia de fase normal (sílica-gel, 0 a 20% de EtOAc/Hexanos). As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer **5-3-1**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,34 - 8,16 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 7H), 5,84 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

[00219] **Etapla 2:** uma solução de N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida (2,0 g, 7,18 mmol) em THF (100 mL) foi resfriada para -50 °C. n-BuLi a 1,6 M em Hexanos (9,65 mL, 15,4 mmol) foi adicionado gota a gota a esta solução fria. A mistura recentemente formada foi agitada a -50 °C durante 20 minutos antes de uma solução de (4-nitrofenil) [(1S)-1-feniletil] carbonato em THF (60 mL) ser adicionada gota a gota lentamente. A mistura resultante foi agitada a -50 °C durante 15 minutos e em seguida transferida para um banho de água gelada e agitada a 0 °C durante 3 horas. A reação foi interrompida bruscamente com gelo e extraída com EtOAc (1x). A camada orgânica foi lavada com NaOH a 1 N (3x), salmoura (1x), secada sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia de fase normal (sílica-gel, 0 a 20% de EtOAc/Hexanos). A purificação foi repetida e as frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer uma mistura de diastereômeros (**5-3-2**) e (**5-3-3**). Uma mistura de diastereômeros foi subsequentemente separada em diastereômeros simples por SFC quiral. Ao primeiro pico eluído foi atribuída a quiralidade como descrito em (**5-3-2**); ao segundo pico eluído foi atribuída a quiralidade como descrito em (**5-3-3**). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) para uma mistura de diastereômeros: δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,84 - 5,59 (m, 2H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 3,37 - 3,16 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,83 (h, J = 7,3, 6,7 Hz, 2H), 1,57 (dq, J = 6,6, 1,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,85 (m, 9H), 0,18 (dois conjuntos de s, 3H), 0,12 (dois conjuntos de s, 3H). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) for (**5-3-2**): δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,86 - 5,58 (m, 2H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 3,28 (tq, J = 13,9, 7,9, 7,1 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 7,7, 7,2 Hz, 2H), 1,85 (p, J = 7,2 Hz,

2H), 1,57 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 3H), 0,93 - 0,91 (m, 9H), 0,19 (dois conjuntos de s, 6H).

[00220] **Etapla 3:** A solução de intermediário (**5-3-2**) (858 mg, 2,1 mmol) em THF (24 mL) foi tratada com fluoreto de tetrabutilamônio a 1,0 M em THF (6,3 mL, 6,3 mmol) em temperatura ambiente durante 60 min. A reação foi em seguida concentrada e purificada por cromatografia de fase normal (sílica-gel, 0 a 80% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **5-3-3A**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,45 - 7,31 (m, 4H), 5,83 - 5,59 (m, 2H), 5,12 - 4,96 (m, 2H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[00221] **Etapla 4:** a uma mistura de cloreto de (3S)-6'-cloro-5-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-metoxialil]ciclobutil]metil]espiro[2,4-di-hidro-1,5-benzoxazepina-3,1'-tetralin]-7-carbonila (215 mg, 0,45 mmol) em DCM (20 mL) a 0 °C foi adicionado 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (152 mg, 0,98 mmol) seguido por 4-(dimetilamino)piridina (120 mg, 0,98 mmol). Após agitar durante 5 minutos, uma solução de intermediário (**5-3-3A**) (159 mg, 0,54 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi removida do banho de resfriamento e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi também diluída com DCM (30 mL) e lavada com HCl a 1 N (15 mL), bicarbonato de sódio saturado (15 mL) e salmoura (15 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 80% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário **5-3-4**. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculado: 761,0, encontrado: 759,9. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,86 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,77 - 5,48 (m, 2H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,48 (m, 3H), 3,39 - 3,13 (m, 5H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,52 (dd, $J =$

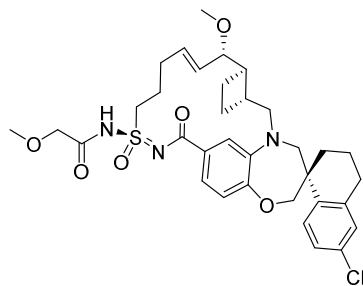
10,7, 7,4 Hz, 1H), 2,16 (dt, $J = 13,3, 7,6$ Hz, 3H), 2,01 - 1,74 (m, 7H), 1,70 - 1,39 (m, 7H).

[00222] **Etapla 5:** O intermediário de solução **5-3-4** em DCE (10 mL) foi aspergido com nitrogênio durante 5 minutos antes de catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (7 mg, 0,011 mmol) ser adicionado. A mistura recentemente formada foi desgaseificada durante mais 2 minutos e em seguida foi tampada e aquecida a 60 °C durante 16 horas. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, concentrada, purificada por cromatografia de fase normal (sílica-gel, 0 a 5% de DCM/MeOH (com NH_3 a 2,0N)) para fornecer **Exemplo 5** (primeiro pico eluído: LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: 584,2; encontrado: 583,4); e o intermediário de macrociclo protegido por carbamato **5-3-5** (segundo pico eluído: LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: 732,3; encontrado: 730,8).

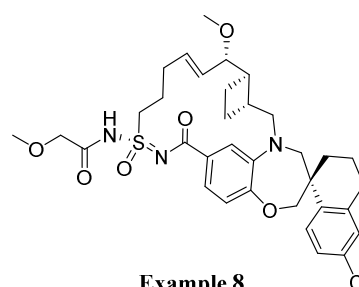
[00223] **Etapla 6:** Intermediário **5-3-5** (15,8 mg, 0,022 mmol) foi dissolvido em DCM (1,0 mL) a 0 °C. TFA (1,0 mL) foi adicionado a esta solução fria. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 minutos e em seguida temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi resfriada de volta para 0 °C e basificada com NaOH a 1 N para pH~8. A mistura foi extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1x), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas e purificadas por Combiflash (sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **Exemplo 5**. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: 584,2; encontrado: 583,3. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) para (8): δ 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,04 - 5,93 (m, 1H), 5,73 - 5,61 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 2H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,40 - 3,17 (m, 6H), 3,00 (dd, $J = 15,0, 11,0$ Hz, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 4H), 2,47 - 2,20 (m, 4H), 1,99 - 1,59 (m, 6H), 1,37 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H).

[00224] **Exemplo 6** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 5 (**Método 3-Etapa 3-6**) usando intermediário **5-3-3** em vez de intermediário **5-3-2**.

Exemplos 7 e 8.



Example 7



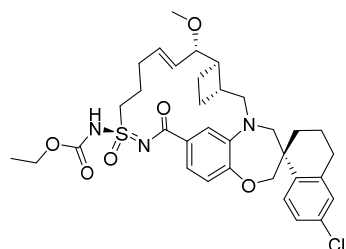
Example 8

[00225] **Exemplo 7** e **Exemplo 8** foram preparados de maneira similar para **Exemplo 3** e **Exemplo 4** usando cloreto de 2-metoxiacetila em vez de cloreto de propionila.

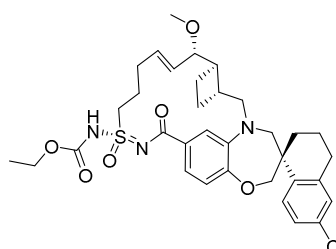
[00226] **Exemplo 7:** LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₂ClN₃O₆S: 656,2; encontrado: 656,2.

[00227] **Exemplo 8:** LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₂ClN₃O₆S: 656,2; encontrado: 656,2.

Exemplos 9 e 10.



Example 9

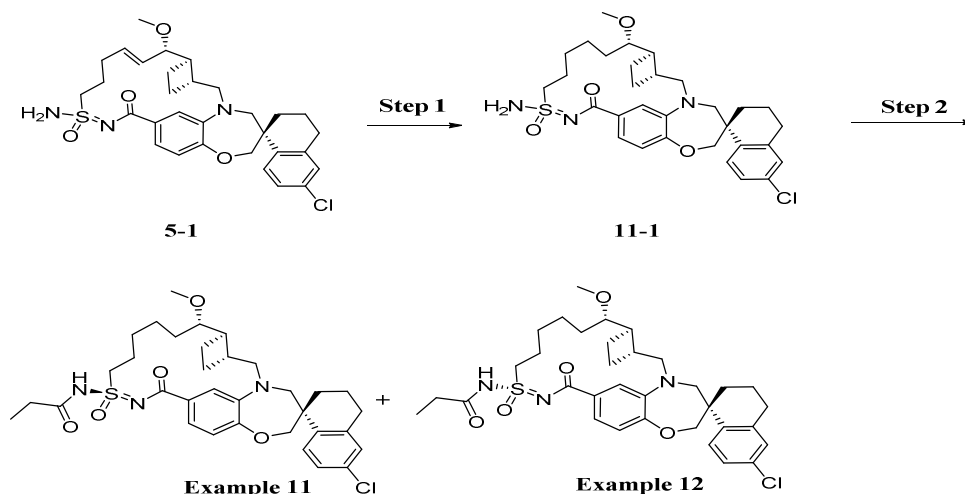


Example 10

[00228] **Preparação de Exemplo 9 e Exemplo 10:** A uma solução agitada de intermediário **5-1** (Exemplo 5/6, Método 2, 10,40 mg, 0,018 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,004 mL, 0,027 mmol) em um banho de gelo, seguida por cloroformiato de etila (2,32 mg, 0,021 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 9** (fração mais polar)(LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculado for C₃₄H₄₂ClN₃O₆S: 656,2; encon-

trado: 656,2) e **Exemplo 10** (fração menos polar).

Exemplos 11 e 12.

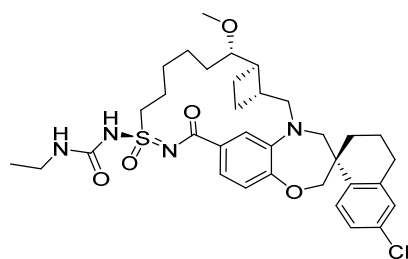


Legenda: Etapa; Exemplo.

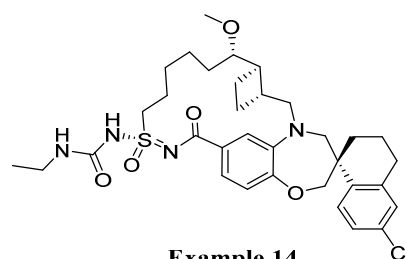
[00229] **Etapa 1: Preparação de intermediário 11-1:** A uma solução agitada de intermediário **5-1** (Exemplo 5/6, Método 2, 17,90 mg, 0,031 mmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionado óxido de platina (IV) (3,48 mg, 0,015 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob H₂ durante 0,5 horas. Filtrada a mistura de reação através de celite, e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado. Produto cru (18,0 mg) foi usado diretamente para a etapa seguinte.

[00230] **Etapa 2: Preparação de Exemplo 11 e Exemplo 12:** A uma solução agitada de intermediário **11-1** (18,0 mg, 0,031 mmol) em CH₂Cl₂ (4,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,006 mL, 0,046 mmol) em um banho de gelo, seguida por cloreto de propionila (3,41 mg, 0,037 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 11** (fração mais polar) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₄ClN₃O₅S: 642,3; encontrado: 642,2) e **Exemplo 12** (fração menos polar) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₄ClN₃O₅S: 642,3; encontrado: 642,3).

Exemplos 13 e 14.



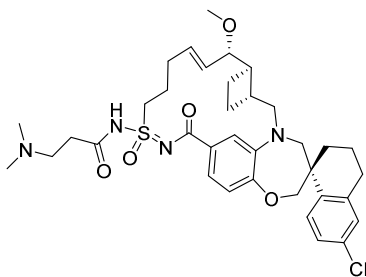
Example 13



Example 14

[00231] **Preparação de Exemplo 13 e Exemplo 14:** A uma solução agitada de intermediário **5-1** (**Exemplo 5 e 6**, Método 2, 10,9 mg, 0,019 mmol) em CH_2Cl_2 (4,0 mL) foi adicionada trietil amina (0,004 mL, 0,028 mmol) em um banho de gelo, seguida por isocianato de etila (1,59 mg, 0,022 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa seguido por TLC preparativa (5% de MeOH / CH_2Cl_2) para fornecer **Exemplo 13** (fração mais polar) (LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 655,3; encontrado: 655,2), e **Exemplo 14** (fração menos polar) (^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,71 (w, 1H), 7,31 (w, 1H), 7,16 (w, 2H), 7,02 (w, 1H), 6,78 (w, 1H), 5,76 (w, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,72 - 2,65 (m, 11H), 2,34 - 0,84 (m, 17H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 655,3; encontrado: 655,2).

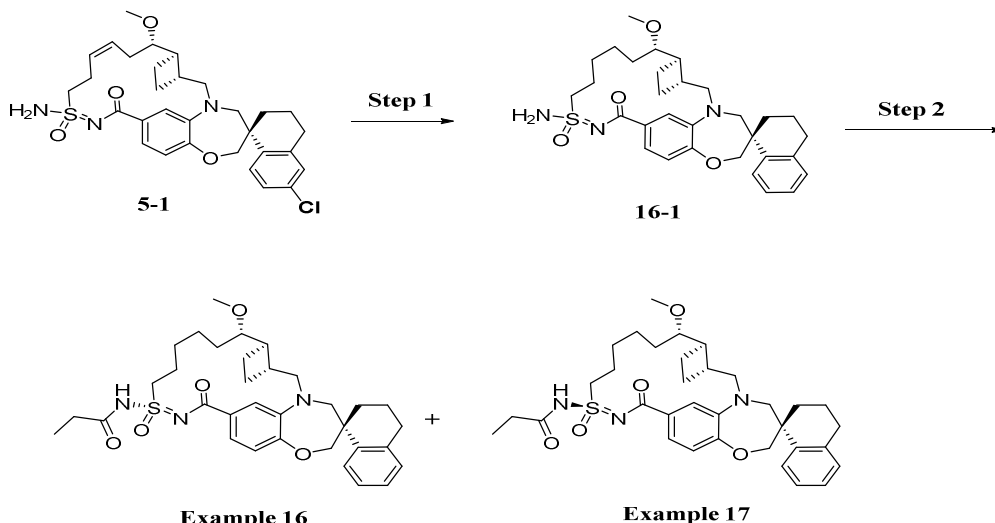
Exemplo 15.



[00232] A uma solução agitada de 3-(dimetilamino)propionico cloridrato de ácido (3,94 mg, 0,026 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionados Et_3N (0,01 mL, 0,068 mmol), EDCI (5,32 mg, 0,034 mmol) e DMAP (4,18 mg, 0,034 mmol), seguidos por intermediário **5-1** (**Exemplo 5/6**, Método 2, 10,00 mg, 0,017 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e concentra-

da. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 15**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₇ClN₄O₅S: 683,3; encontrado: 683,3.

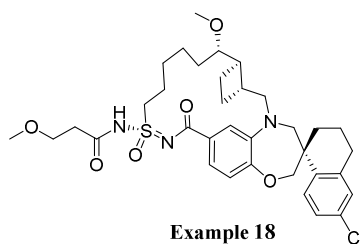
Exemplos 16 e 17.



[00233] **Etapa 1: Preparação de intermediário 16-1:** A uma solução agitada de intermediário **5-1** (Exemplo 5/6, Método 2, 20,00 mg, 0,034 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado Pd/C (10% peso, 0,36 mg, 0,03 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob H₂ durante 1,5 horas. Filtrada a mistura de reação através de celite, e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado. O produto cru foi usado diretamente para a etapa seguinte.

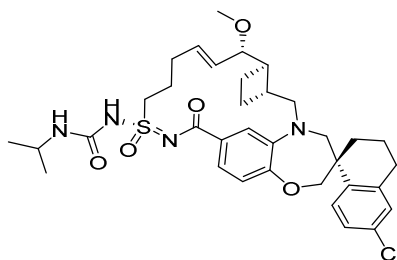
[00234] **Etapa 2: Preparação de Exemplo 16 e Exemplo 17:** intermediário **16-1** cru de Etapa 1 foi em seguida acoplado com cloreto de propionila e purificado de maneira similar para **Exemplo 11** e **Exemplo 12** para fornecer **Exemplo 16** (fração menos polar) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₅N₃O₅S: 607,8; encontrado: 608,3) e **Exemplo 17** (fração mais polar) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₅N₃O₅S: 607,8; encontrado: 608,4).

Exemplo 18.



[00235] A uma solução agitada de ácido 3-metoxipropiônico (2,3 mg, 0,022 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foram adicionados EDCI (4,52 mg, 0,029 mmol) e DMAP (3,56 mg, 0,029 mmol), seguidos por **Exemplo 5** (8,50 mg, 0,015 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 18**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,88 (dt, *J* = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 32,4, 12,0 Hz, 2H), 3,95 - 3,73 (m, 6H), 3,60 (dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (dd, *J* = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 5H), 2,43 - 2,28 (m, 4H), 2,11 - 1,69 (m, 8H), 1,42 - 1,36 (m, 1H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₄ClN₃O₆S: 670,3; encontrado: 670,4.

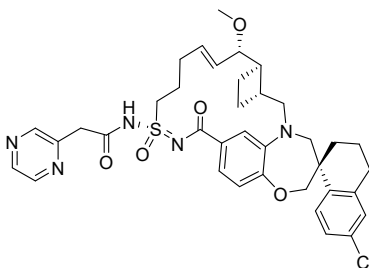
Exemplo 19.



[00236] A uma solução agitada de **Exemplo 5** (8,5 mg, 0,015 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,003 mL, 0,022 mmol) em um banho de gelo, seguida por isocianato de isopropila (1,86 mg, 0,022 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC

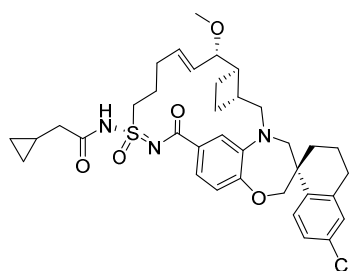
preparativa seguido por TLC preparativa (5% de MeOH / CH₂Cl₂) para fornecer **Exemplo 19**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₅ClN₄O₅S: 669,3; encontrado: 691,3.

Exemplo 20.



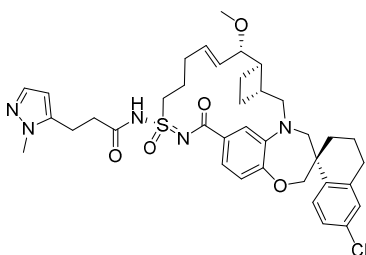
[00237] **Exemplo 20** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-(pirazin-2-il)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₂ClN₅O₅S: 704,3; encontrado: 704,4.

Exemplo 21.



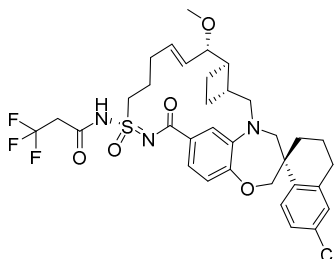
[00238] A uma solução agitada de **Exemplo 5** (10,0 mg, 0,017 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,004 mL, 0,026 mmol) em um banho de gelo, seguida por cloreto de ciclopropilacetila (3,04 mg, 0,026 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 21**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₄ClN₃O₅S: 666,3; encontrado: 666,3.

Exemplo 22.



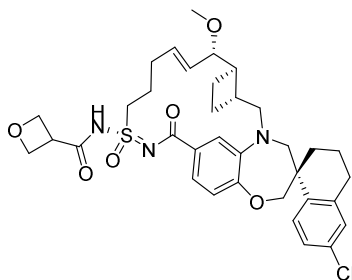
[00239] **Exemplo 22** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 6,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 6H), 3,70 - 3,56 (m, 4H), 3,45 - 3,28 (m, 4H), 3,11 - 2,98 (m, 4H), 2,87 - 2,72 (m, 4H), 2,58 - 1,75 (m, 12H), 1,32 - 1,26 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 720,3; encontrado: 720,4.

Exemplo 23



[00240] **Exemplo 23** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 21 usando cloreto de 3,3,3-trifluoropropionila em vez de cloreto de ciclopropilacetila. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 694,2; encontrado: 694,4.

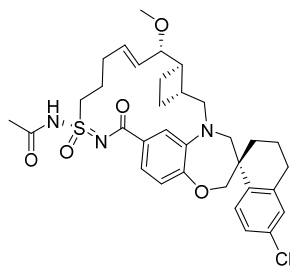
Exemplo 24.



[00241] **Exemplo 24** foi sintetizado da mesma maneira que o

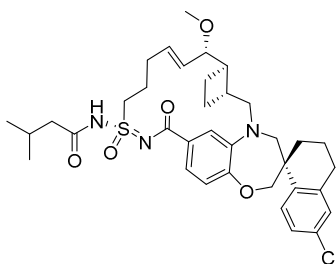
Exemplo 18 usando ácido oxetano-3-carboxílico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (dt, J = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 4H), 4,17 - 3,93 (m, 4H), 3,91 - 3,79 (m, 3H), 3,72 - 3,47 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,0, 10,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 1,37 (m, 11H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 668,3; encontrado: 668,6.

Exemplo 25.



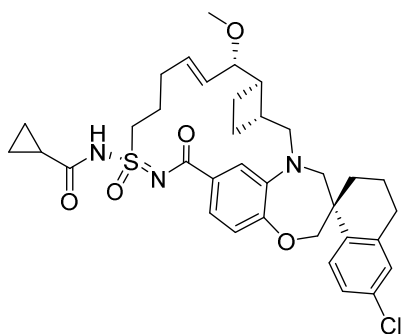
[00242] **Exemplo 25** foi sintetizado da mesma maneira **Exemplo 21** usando cloreto de acetila em vez de cloreto de ciclopropilacetila. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 626,2; encontrado: 626,4.

Exemplo 26.



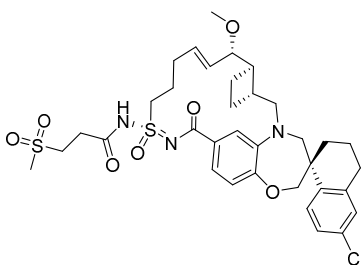
[00243] **Exemplo 26** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 21** usando cloreto de isovalerila em vez de cloreto de ciclopropilacetila. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 668,3; encontrado: 668,4.

Exemplo 27.



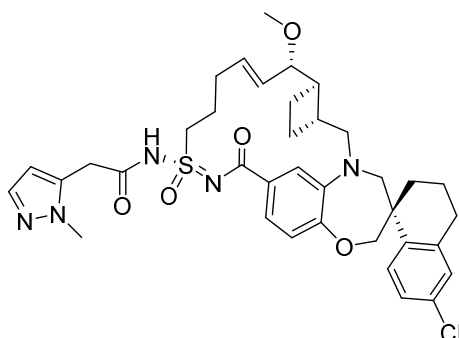
[00244] **Exemplo 27** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 21 usando cloreto de ciclopropilacetila em vez de cloreto de ciclopropilacetila. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₂ClN₃O₅S: 652,3; encontrado: 652,4.

Exemplo 28.

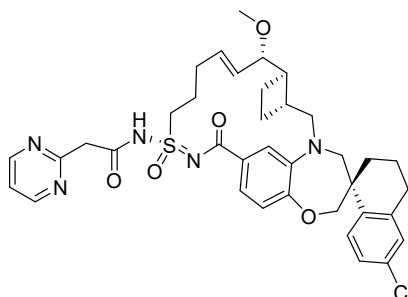


[00245] **Exemplo 28** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(metilsulfonil)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₄ClN₃O₇S₂: 718,3; encontrado: 718,3.

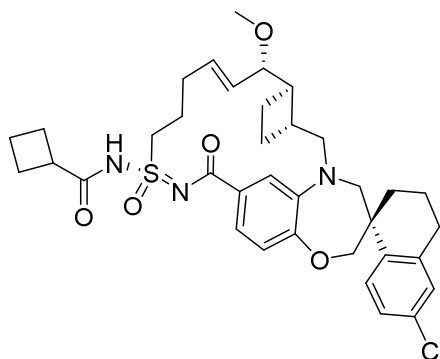
Exemplo 29.



[00246] **Exemplo 29** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₄ClN₅O₅S: 706,3; encontrado: 706,4.

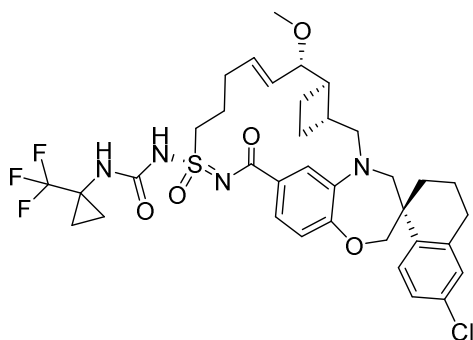
Exemplo 30.

[00247] **Exemplo 30** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-(pirimidin-2-il)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₂ClN₅O₅S: 704,3; encontrado: 704,3.

Exemplo 31.

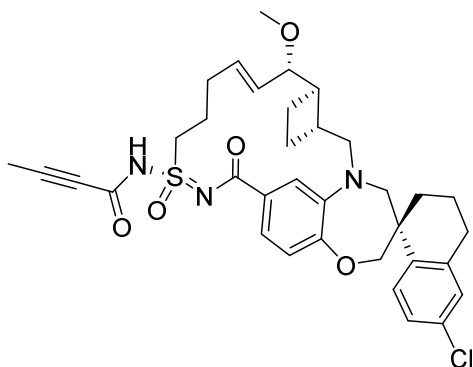
[00248] **Exemplo 31** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 21 usando cloreto de ácido ciclobutanocarboxílico em vez de cloreto de ciclopropilacetila. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 21,6, 12,0 Hz, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,39 - 1,72 (m, 17H), 1,46 - 1,40 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₄ClN₃O₅S: 666,3; encontrado: 666,4.

Exemplo 32.



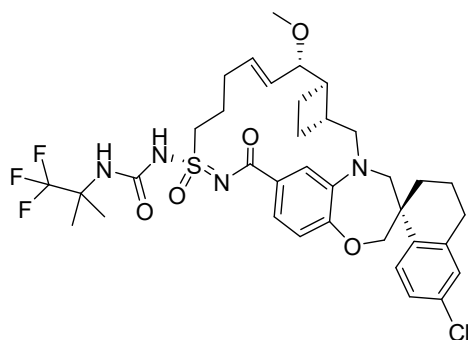
[00249] **Exemplo 32** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 19 usando 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano em vez de isocianato de isopropila. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,08 - 6,02 (m, 1H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 21,8$, 12,2 Hz, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,64 (m, 3H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 1,68 (m, 11H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,22 - 1,04 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 735,3; encontrado: 735,3.

Exemplo 33.



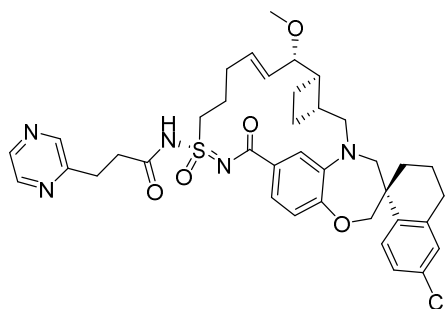
[00250] **Exemplo 33** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-butinoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 650,2; encontrado: 650,3.

Exemplo 34.



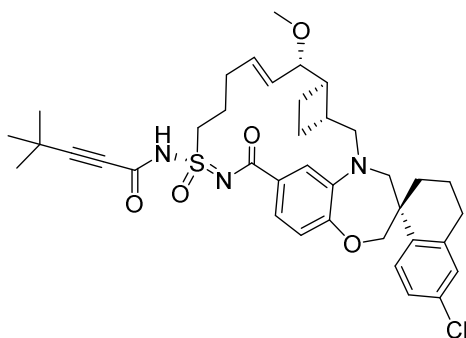
[00251] **Exemplo 34** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 19 usando 1,1,1-trifluoro-2-isocianato-2-metilpropano em vez de isocianato de isopropila. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₄ClF₃N₄O₅S: 737,3; encontrado: 737,3.

Exemplo 35.



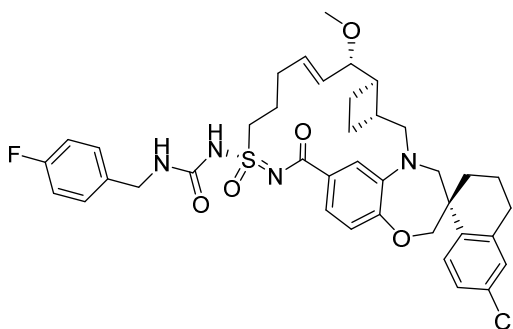
[00252] **Exemplo 35** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(pirazin-2-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,80 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 3H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 4H), 2,48 - 1,80 (m, 10H), 1,45 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₄ClN₅O₅S: 718,3; encontrado: 718,3.

Exemplo 36.



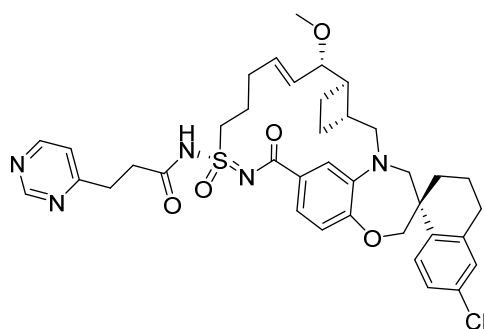
[00253] **Exemplo 36** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 4,4-dimetilpent-2-inoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₃O₅S: 692,3; encontrado: 692,3.

Exemplo 37.



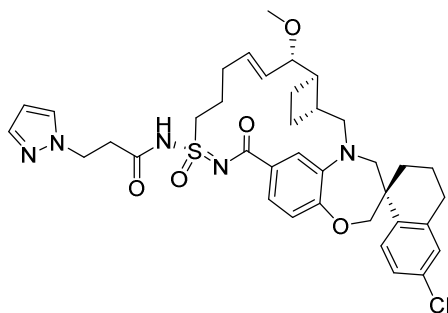
[00254] **Exemplo 37** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 19 usando isocianato de 4-fluorobenzila em vez de isocianato de isopropila. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,05 (dd, *J* = 26,4, 12,0 Hz, 2H), 3,92 (w, 2H), 3,83 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,66 - 1,79 (m, 10H), 1,44 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₄₄ClFN₄O₅S: 735,3; encontrado: 735,3.

Exemplo 38.



[00255] **Exemplo 38** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-pirimidin-4-il-propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,80 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 3H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,54 - 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,4 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 718,3; encontrado: 718,3.

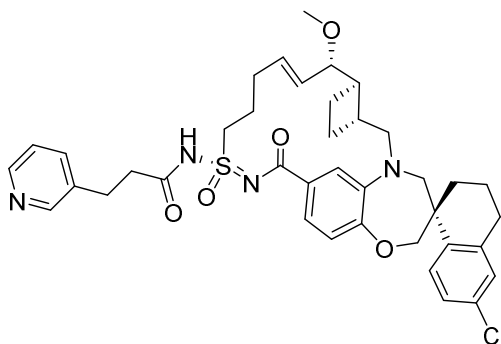
Exemplo 39.



[00256] **Exemplo 39** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-pirazol-1-il-propiônico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 - 6,25 (m, 1H), 5,94 - 5,79 (m, 2H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 33,4, 12,2

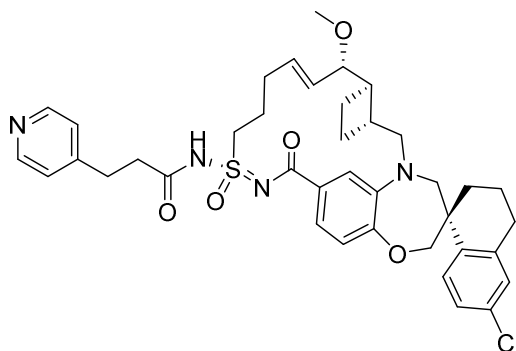
Hz, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,46 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,3; encontrado: 706,3.

Exemplo 40.



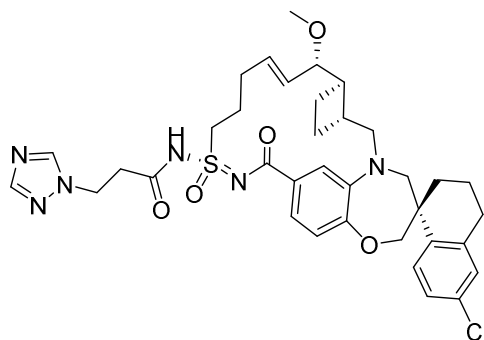
[00257] **Exemplo 40** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-piridinapropiônico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,0, 6,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 4H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 3H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,26 - 1,80 (m, 11H), 1,44 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; encontrado: 717,4.

Exemplo 41.



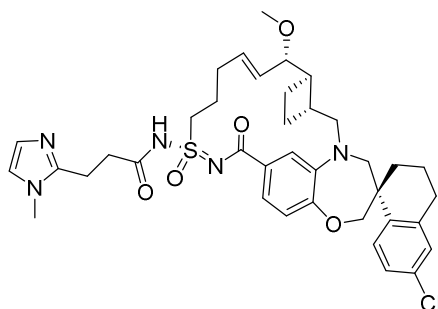
[00258] **Exemplo 41** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(piridin-4-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 3H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,54 - 1,80 (m, 10H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 717,3; encontrado: 717,3.

Exemplo 42.



[00259] **Exemplo 42** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 707,3; encontrado: 707,3.

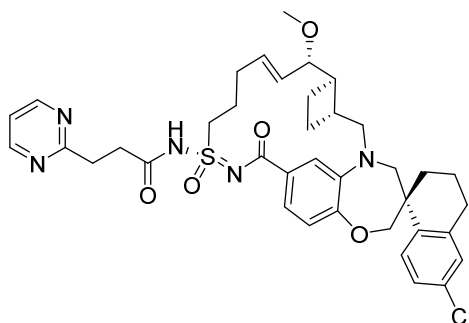
Exemplo 43.



[00260] **Exemplo 43** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico em

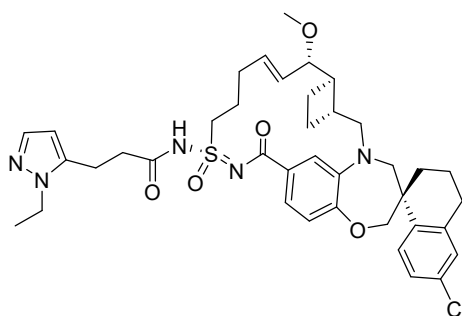
vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₅S: 720,3; encontrado: 721,3.

Exemplo 44.



[00261] **Exemplo 44** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(pirimidin-2-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 3H), 3,80 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,52 - 1,78 (m, 10H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₄ClN₅O₅S: 718,3; encontrado: 719,4.

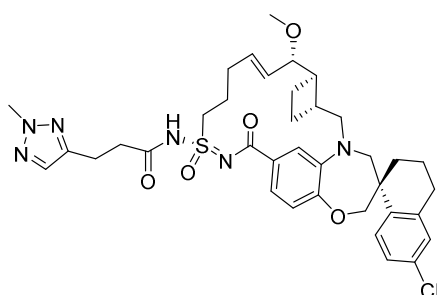
Exemplo 45.



[00262] **Exemplo 45** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s,

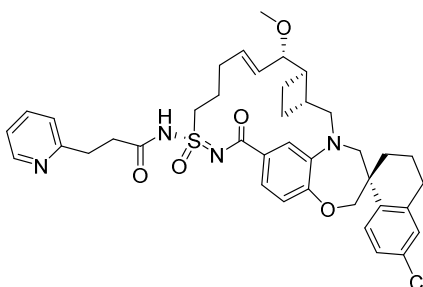
1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,02 - 3,00 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 5H), 2,55 - 1,79 (m, 10H), 1,48 - 1,35 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; encontrado: 734,4.

Exemplo 46.



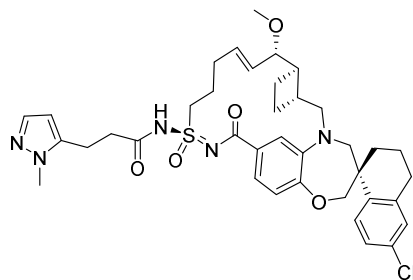
[00263] **Exemplo 46** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,96 - 5,90 (m, 1H), 5,82 (dd, $J = 16,2, 8,6$ Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 6H), 3,82 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,68 - 3,50 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 5H), 2,50 - 1,78 (m, 10H), 1,48 - 1,42 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,3; encontrado: 721,3.

Exemplo 47.



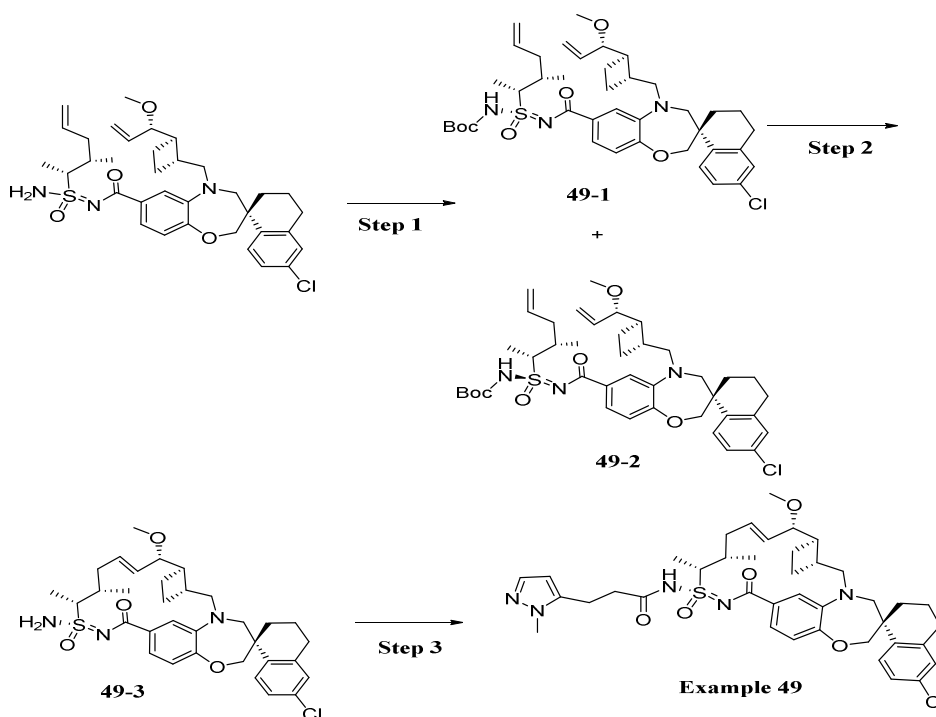
[00264] **Exemplo 47** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-piridinpropanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,92 - 5,79 (m, 2H), 4,12 - 3,92 (m, 3H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 3H), 2,49 - 1,81 (m, 10H), 1,48 - 1,41 (m, 1H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado for C₃₉H₄₅ClN₄O₅S: 717,3; encontrado: 717,5.

Exemplo 48.



[00265] **Exemplo 48** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoico e **Exemplo 6** em vez de ácido 3-metoxipropiônico e **Exemplo 5**. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₅S: 720,3; encontrado: 720,0.

Exemplo 49.



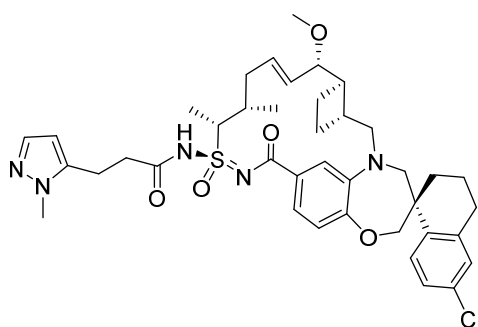
[00266] **Etapa 1:** A uma solução agitada de (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)(oxo)-l6-sulfanilideno)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida **1-6** (309,00 mg, 0,483 mmol) em CH₂Cl₂ (15,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,14 mL, 0,965 mmol) em um banho de gelo, seguida por DMAP (23,58 mg, 0,193 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (157,99 mg, 0,724 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, as misturas de diastereômeros foram separadas por HPLC preparativa para fornecer **49-1** (fração menos polar) e **49-2** (fração mais polar).

[00267] **Etapa 2:** Intermediário **49-3** foi sintetizado de Intermediário **49-1** usando um procedimento similar mostrado no **Exemplo 5**, Método 1 Etapa 2.

[00268] **Etapa 3: Exemplo 49** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoico e intermediário **49-3**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H),

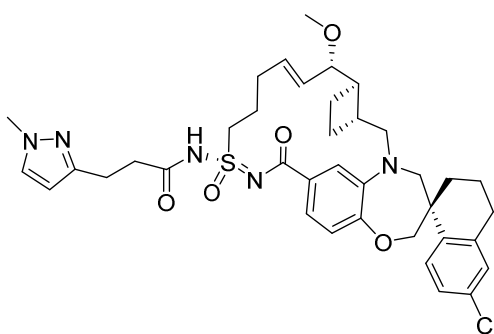
7,05 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 4H), 3,75 - 3,67 (m, 3H), 3,51 - 3,79 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 5H), 2,48 - 1,77 (m, 10H), 1,51 - 1,44 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; encontrado: 748,0.

Exemplo 50.



[00269] **Exemplo 50** foi sintetizado com o procedimento descrito em **Exemplo 49** (Etapa 2 e Etapa 3) usando intermediário **49-2** em vez de intermediário **49-1**. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; encontrado: 748,0.

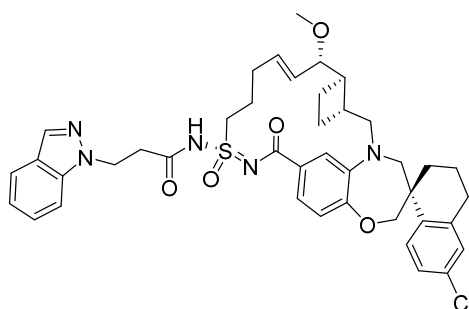
Exemplo 51.



[00270] **Exemplo 51** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,94 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,83 - 3,80

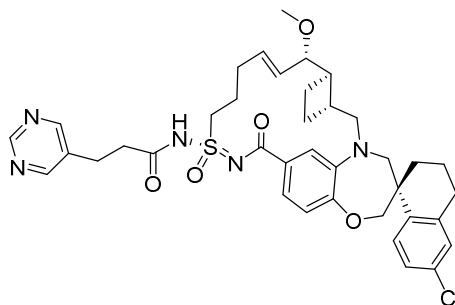
(m, 4H), 3,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 3H), 2,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,53 - 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; encontrado: 720,0.

Exemplo 52.



[00271] **Exemplo 52** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-indazol-1-il-propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{41}H_{46}ClN_5O_5S$: 756,4; encontrado: 756,2.

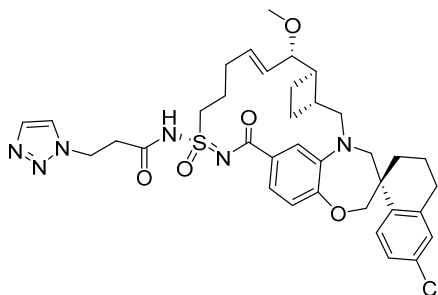
Exemplo 53.



[00272] **Exemplo 53** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(pirimidin-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 3H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,43 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 2,55 - 1,78 (m, 10H), 1,44 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada

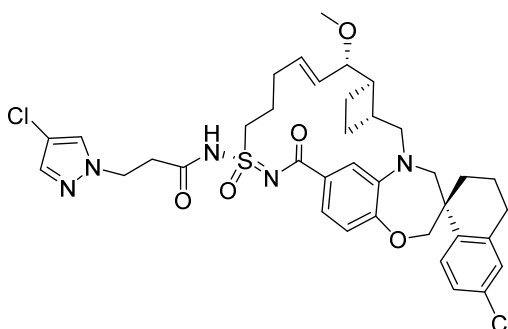
para $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; encontrado: 718,1.

Exemplo 54.

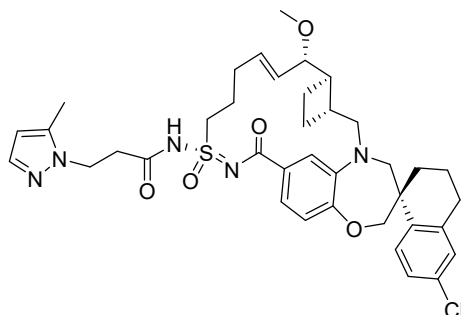


[00273] **Exemplo 54** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico de sódio em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{36}H_{43}ClN_6O_5S$: 707,3; encontrado: 707,1.

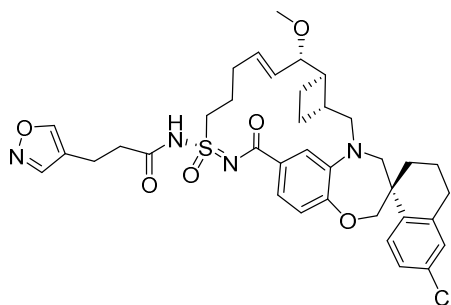
Exemplo 55.



[00274] **Exemplo 55** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,94 - 5,79 (m, 2H), 4,44 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,05 (dd, $J = 33,8, 12,2$ Hz, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,43 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,53 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{43}Cl_2N_5O_5S$: 740,7; encontrado: 740,0.

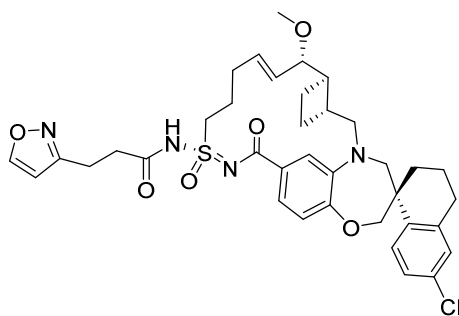
Exemplo 56.

[00275] **Exemplo 56** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)propanoico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₅S: 720,3; encontrado: 720,1.

Exemplo 57.

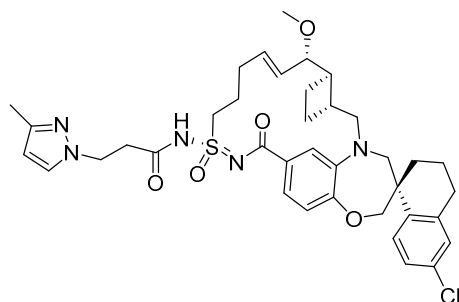
[00276] **Exemplo 57** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-isoxazol-4-il-propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,81 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 7H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₃ClN₄O₆S: 707,3; encontrado: 707,1.

Exemplo 58.



[00277] **Exemplo 58** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1,2-oxazol-3-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,04 (m, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 5H), 2,51 - 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 707,3; encontrado: 707,0.

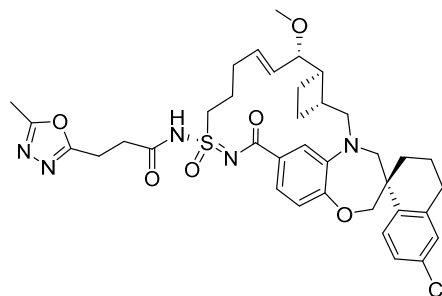
Exemplo 59.



[00278] **Exemplo 59** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 2H), 4,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 34,2, 12,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, J =

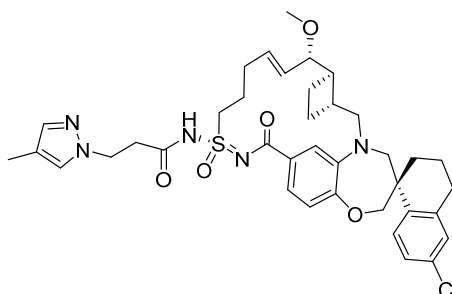
14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,53 - 1,79 (m, 13H), 1,45 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; encontrado: 720,1.

Exemplo 60.



[00279] **Exemplo 60** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de lítio em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,3; encontrado: 722,1.

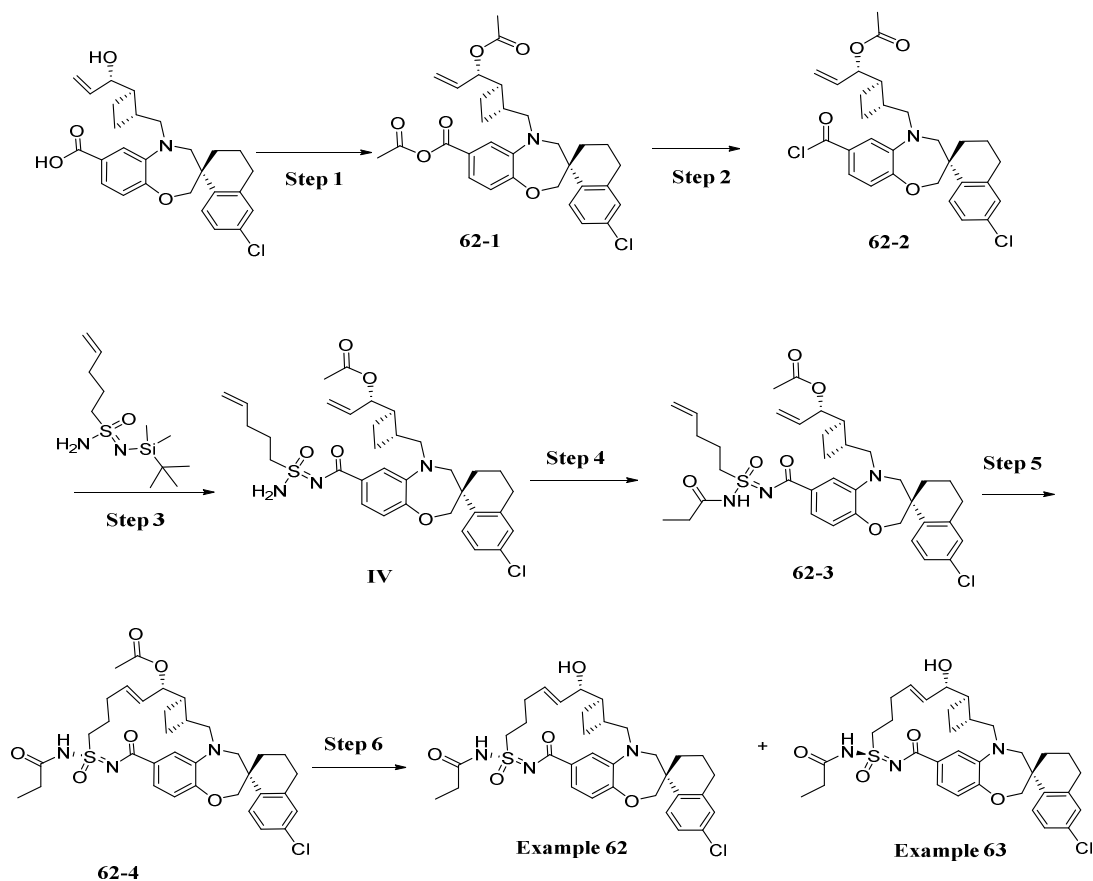
Exemplo 61.



[00280] **Exemplo 61** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 2H), 4,40 (td, $J = 6,4, 2,4$ Hz, 2H), 3,81 (dd, $J = 34,0, 12,4$ Hz, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 5H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,52 - 1,78 (m, 13H), 1,45 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ cal-

culada para $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; encontrado: 720,1.

Exemplos 62 e 63.



[00281] **Etapas 1:** A uma solução agitada de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (2,0 g, 4,27 mmol) em tetra-hidrofurano foram adicionadas piridina (1,0 g, 8,5 mmol) e anidrido acético (1,3 g, 8,5 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas seguida por evaporação dos solventes. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o anidrido cru **62-1**.

[00282] **Etapas 2:** Uma solução agitada de anidrido **62-1** (2,0 gr, 3,6 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada para 0 °C. A esta mistura, $SOCl_2$ (2 mL) foi adicionado gota a gota sob vigorosa agitação. A mistura foi agitada a 0 °C e deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente.

Após a reação ser concluída, ela foi evaporada para remover o excesso de SOCl_2 para fornecer intermediário de cloreto de ácido **62-2** que foi usado na seguinte etapa imediatamente.

[00283] **Etapla 3:** A uma solução de **62-2** (200 mg, 0,38 mmol) e piridazina (30 mg, 0,38 mmol) em acetonitrila agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente foi adicionada a mistura racêmica de (S)-N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida e (R)-N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida (99mg, 0,38 mmol). Após conclusão da reação, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50% a 90% durante 30 minutos para fornecer mistura diastereomérica de Intermediário **IV**.

[00284] **Etapla 4:** uma mistura de intermediário de sulfonimidamida **IV** (150 mg, 0,23 mmol), cloreto de propionila (26 mg, 0,29 mmol), e trietilamina (0,29 mmol) foi agitada em temperatura ambiente em CH_2Cl_2 durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em DMF e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50 a 90% durante 30 minutos para produzir **62-3**.

[00285] **Etapla 5:** intermediário de éster **62-3** (25 mg, 0,036 mmol) e catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (2,2 mg, 0,004 mmol) foram selados em um frasco de micro-ondas e purgados com argônio e em seguida 1,2-DCE foi adicionado. O frasco de micro-ondas foi aquecido para 60 °C durante 1 hora. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em DMF e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50% a 90% durante 30 minutos para produzir o intermediário de macrociclo **62-4** como mistura de diastereômeros.

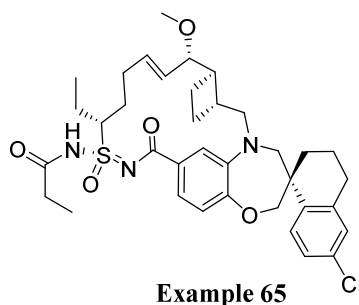
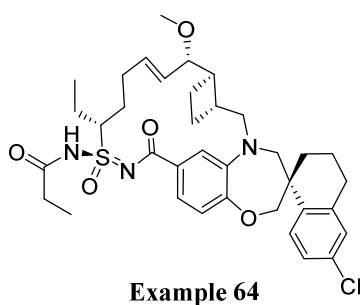
[00286] **Etapla 6:** Intermediário (**62-4**) foram dissolvidos em metanol (3 mL) e água (0,3 mL). A esta solução, K_2CO_3 (10,8 mg, 0,08

mmol) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura foi dissolvida em acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50% a 90% durante 30 minutos para fornecer **Exemplo 62** (fração menos polar) e **Exemplo 63** (fração mais polar).

[00287] **Exemplo 62:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 5,80 (dt, J = 15,8, 5,2 Hz, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 4H), 3,78 (t, J = 14,7 Hz, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 3H), 3,34 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,88 - 2,67 (m, 3H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 3H), 2,24 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 2H), 2,12 - 1,63 (m, 4H), 1,40 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 626,2; encontrado: 626,2.

[00288] **Exemplo 63:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,91 - 5,71 (m, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,80 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 2,46 (tt, J = 7,4, 3,4 Hz, 3H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,23 (dt, J = 18,1, 7,3 Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 626,2; encontrado: 626,2.

Exemplos 64 e 65.



[00289] **Etapas 1: Preparação de (R)-N-(terc-butildimetilsilil)hept-**

6-eno-3-sulfonamida: A uma solução agitada de (R)-hept-6-eno-3-sulfonamida (preparado de acordo com o procedimento em Publicação Internacional No. WO17/147410, 1,5 g, 9,2 mmol) em THF foi adicionado Et₃N (1,8 g, 18,3 mmol) em um banho de gelo, seguido por terc-butilclorodimetilsilano (1,7 g, 11,5 mmol) em THF. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com éter. O filtrado foi concentrado e purificado sobre cromatografia de fase normal, Hexanos/EtOAc = 3:1 para produzir (R)-N-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonamida.

[00290] **Etapas 2:** Preparação de (3R)-N'-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonimidamida: A uma suspensão agitada de Ph₃PCl₂ (4,2 g, 12,6 mmol) em CH₂Cl₂ sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada trietilamina (1,2 g, 12,6 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida resfriada para 0 °C e uma solução de (R)-N-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonamida (2,2 g, 7,9 mmol) em CH₂Cl₂ foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 0 °C. A mistura de reação foi borbulhada em gás de amônia. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas e em seguida para a temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado foi filtrado, e lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado e purificado sobre cromatografia de fase normal (Hexanos:EtOAc = 7:3) para produzir (3R)-N'-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonimidamida. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,78 (ddt, *J* = 16,9, 10,5, 6,6 Hz, 1H), 5,13 - 4,85 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,75 (tt, *J* = 7,0, 4,8 Hz, 1H), 2,32 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,79 - 1,54 (m, 2H), 1,03 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 6H).

[00291] **Etapas 3: Exemplo 64 e Exemplo 65** foram preparados da mesma maneira como **Exemplo 3** e **Exemplo 4** usando (3R)-N'-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonimidamida em vez de N'-(terc-butildimetilsilil)pent-4-eno-1-sulfonimidamida.

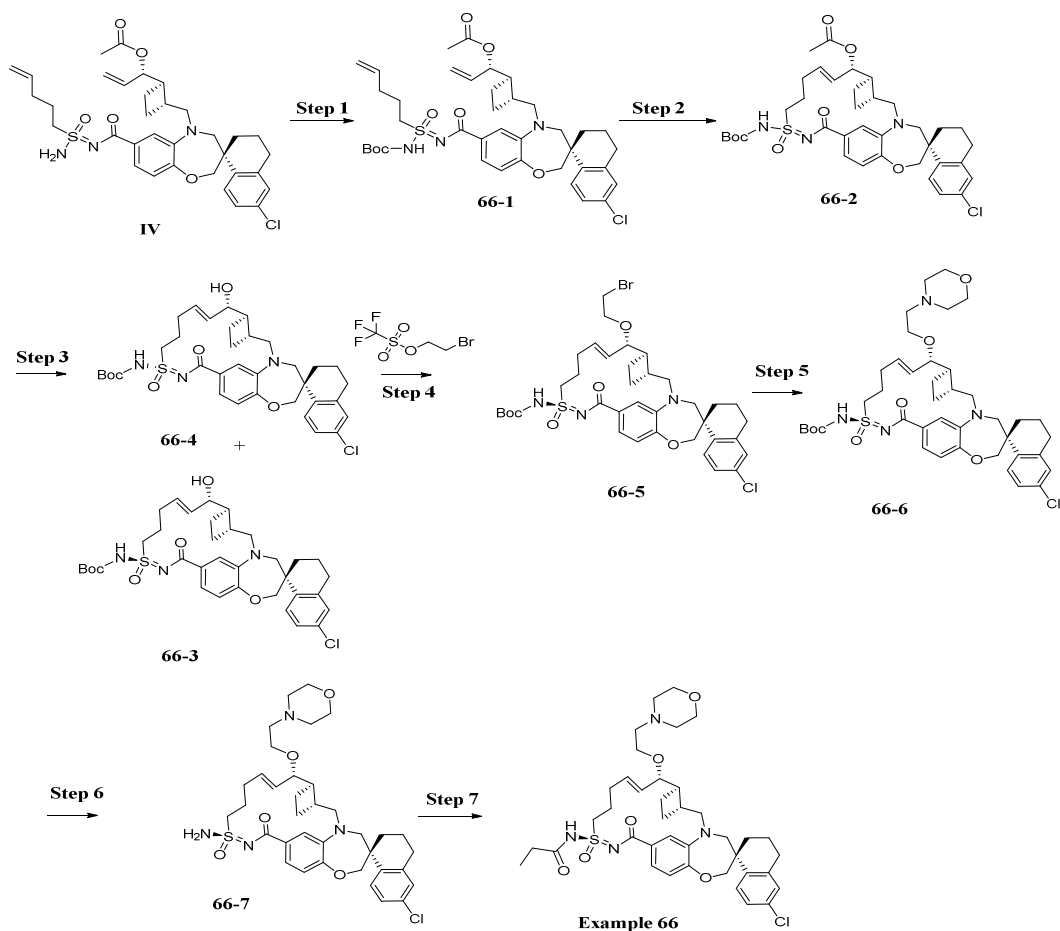
[00292] **Exemplo 64** (fração mais polar): ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,70 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,8, 7,8$ Hz, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 3,85 - 3,63 (m, 3H), 3,35 - 3,21 (m, 4H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 7H), 2,18 - 1,57 (m, 10H), 1,25 (s, 1H), 1,13 (dt, $J = 28,4, 7,2$ Hz, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 668,2; encontrado: 668,3.

[00293] **Exemplo 65** (fração menos polar): ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,50 (dd, $J = 15,4, 8,5$ Hz, 1H), 4,29 - 3,99 (m, 3H), 3,87 - 3,59 (m, 3H), 3,25 (s, 4H), 3,00 (s, 1H), 2,76 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 2,43 (dd, $J = 19,8, 12,5$ Hz, 6H), 2,24 - 1,54 (m, 11H), 1,41 (s, 1H), 1,28 - 1,05 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 668,2; encontrado: 668,3.

Exemplo 66.

[00294] **Etapa 1: Preparação de 66-1:** uma mistura de intermediário **IV** (900 mg, 1,4 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (429 mg, 1,9 mmol), DMAP (17 mg, 0,14 mmol) e trietilamina (0,2 mL) foi agitada em temperatura ambiente em CH_2Cl_2 durante uma hora. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de sílica-gel (Hex:EtOAc 1:1) para fornecer intermediário **66-1**.

[00295] **Etapa 2:** Em um frasco de base redonda foi adicionado **66-1** (880 mg, 1,26 mmol) e catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (78 mg, 0,13 mmol). O frasco foi selado e purgado com argônio e em seguida 1,2-DCE foi adicionado. O frasco foi aquecido para 60 °C durante 1 hora. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida para produzir intermediário **66-2**.



[00296] **Etapa 3:** Intermediário **66-2** (600 mg, 0,84 mmol) foi dissolvido em metanol (6 mL) e água (0,6 mL). A esta solução, K_2CO_3 (406 mg, 2,94 mmol) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura foi dissolvida em acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa (Acetonitrila-água 50% a 90% durante 30 minutos) para fornecer diastereômeros **66-3** (fração mais polar) e **66-4** (fração menos polar).

[00297] **Etapa 4:** Intermediário **66-3** (15 mg, 0,024 mmol) foi dissolvido em DMF e NaH (4 mg, 0,072 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente, agitado durante 10 minutos e em seguida 2-bromoetil trifluorometanossulfonato (12 mg, 0,048 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e dissolvida em acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi concentrada para fornecer intermediário de bromo **66-5** que foi

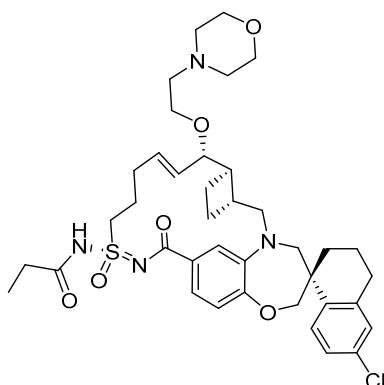
usado sem outra purificação.

[00298] **Etapa 5:** intermediário de bromo **66-5** (15 mg, 0,02 mmol) foi dissolvido em morfolina e agitado a 50 °C durante 1 hora. Esta mistura foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer **66-6** que foi usado sem outra purificação.

[00299] **Etapa 6:** Intermediário de morfolina **66-6** (9 mg, 0,011 mmol) foi tratado com uma mistura de CH₂Cl₂ (2 mL) e TFA (1 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi dissolvida em acetato de etila e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50% a 90% durante 30 minutos para intermediário **66-7**.

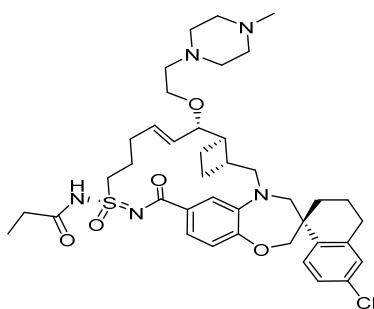
[00300] **Etapa 7:** Intermediário **66-7** (5 mg, 0,007 mmol), cloreto de propionila (1 mg, 0,007 mmol) e trietilamina (0,021 mmol) foram agitados em temperatura ambiente em CH₂Cl₂ durante uma hora. Após conclusão da reação, isto foi evaporado sob pressão reduzida, dissolvido em DMF e purificado por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50 a 90% durante 30 minutos para fornecer **Exemplo 66**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 15,9, 7,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,75 (m, 7H), 3,66 (t, *J* = 13,1 Hz, 5H), 3,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,14 - 2,92 (m, 3H), 2,76 (d, *J* = 14,8 Hz, 3H), 2,53 - 2,39 (m, 3H), 2,32 - 1,64 (m, 10H), 1,41 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₁ClN₄O₆S: 739,3; encontrado: 739,5.

Exemplo 67.



[00301] **Exemplo 67** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 66 usando intermediário 66-4 (fração menos polar). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 6H), 3,61 (dd, *J* = 37,3, 15,1 Hz, 6H), 3,49 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 3H), 2,49 (s, 4H), 2,28 - 1,62 (m, 9H), 1,37 (s, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 4H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculada para C₃₉H₅₁ClN₄O₆S: 739,3; encontrado: 739,5.

Exemplo 68.

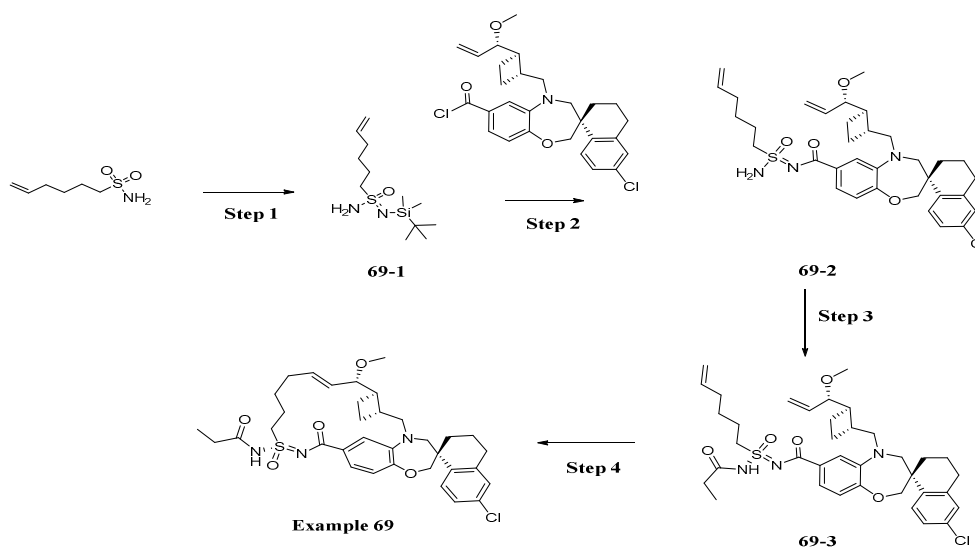


[00302] **Exemplo 68** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 67 usando intermediário 67-4 (fração menos polar) e 1-metilpiperazina em vez de morfolina. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 4H), 3,85 - 3,49 (m, 8H), 3,36 (t, *J* = 14,1 Hz, 4H), 3,16 - 3,00 (m, 3H), 2,87 (d, *J* = 10,7 Hz,

4H), 2,82 - 2,60 (m, 4H), 2,09 (td, $J = 15,4, 14,9, 8,0$ Hz, 6H), 1,98 - 1,59 (m, 6H), 1,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 1,42 - 1,20 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{54}ClN_5O_5S$: 752,3; encontrado: 752,4.

Exemplo 69.

[00303] **Etapa 1:** N'-(terc-butildimetilsilil)hex-5-eno-1-sulfonimidamida foi preparado da mesma maneira como **Exemplo 1** (Etapa 4 e Etapa 5) usando hex-5-eno-1-sulfonamida em vez de (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 5,87 - 5,63 (m, 1H), 5,07 - 4,84 (m, 2H), 4,71 - 4,01 (m, 2H), 3,04 (dddd, $J = 13,4, 10,0, 8,5, 5,0$ Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 0,88 (d, $J = 5,9$ Hz, 9H), 0,11 - 0,2 (m, 6H).



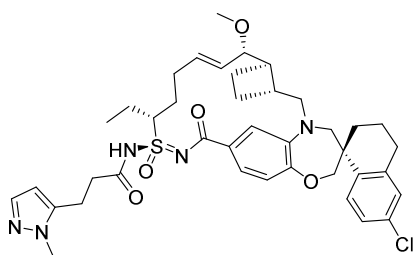
[00304] **Etapa 2:** Preparação de intermediário **69-2**: a uma mistura de cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil) ciclobutil) metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila (de **Exemplo 1**, Etapa 3, 200 mg, 0,40 mmol) e piridazina (32 mg, 0,40 mmol) em acetonitrila agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente foi adicionado N'-(terc-butildimetilsilil)hex-5-eno-1-sulfonimidamida 70-1, (121 mg, 0,44 mmol). Após conclusão da reação, o resíduo foi dissolvido em acetato

de etila e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase normal, Hex:AtOAc 1:1 para produzir **69-2** como mistura de diastereômeros.

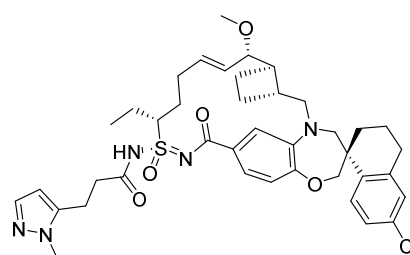
[00305] **Etapas 3:** Preparação de intermediário **69-3**: Mistura diastereomérica **69-2** (160 mg, 0,25 mmol), cloreto de propionila (28 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (0,56 mmol) foi agitada em temperatura ambiente em CH₂Cl₂ durante uma hora. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em DMF e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50 a 90% durante 30 minutos para produzir **69-3** como mistura dos diastereoisômeros.

[00306] **Etapas 4:** Preparação de Exemplo 69: em um frasco de micro-ondas foram adicionados o intermediário **69-3** (25 mg, 0,037 mmol) e Hoveyda-Grubbs II (2,2 mg, 0,004 mmol). O frasconete foi selado e purgado com argônio e em seguida 1,2-DCE foi adicionado. O frasco de micro-ondas foi aquecido para 60 °C durante uma hora. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em DMF e purificada por cromatografia de fase reversa, Acetonitrila-água 50 a 90% durante 30 minutos para produzir **Exemplo 69** (fração menos polar). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,67 (dd, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,05 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 18,1, 8,1 Hz, 1H), 5,63 - 5,30 (m, 2H), 4,25 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,56 (m, 4H), 3,49 - 3,27 (m, 5H), 3,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 - 1,74 (m, 10H), 1,63 (dt, *J* = 18,7, 9,4 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₄ClN₃O₅S: 654,4; encontrado: 654,2.

Exemplos 70 e 71.



Example 70



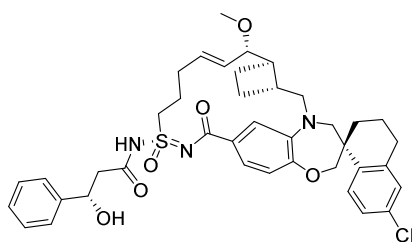
Example 71

[00307] **Exemplos 71 e 72** foram sintetizados da mesma maneira como **Exemplo 3** e **4** usando (3R)-N'-(terc-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonimidamida (**Exemplo 64** e **65**, Etapa 1) e ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propanoico.

[00308] **Exemplo 70:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,94 - 5,80 (m, 1H), 5,51 (dd, $J = 15,3$, 8,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 15,2$ Hz, 3H), 3,05 - 2,89 (m, 6H), 2,87 - 2,72 (m, 4H), 2,48 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 1,57 (m, 11H), 1,49 - 1,30 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 748,2; encontrado: 748,3.

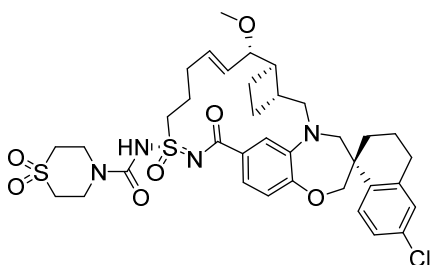
[00309] **Exemplo 71:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 11,6$, 8,3 Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,72 (td, $J = 10,8$, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 9,0$, 8,0 Hz, 3H), 3,98 - 3,55 (m, 5H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,14 (m, 4H), 3,11 - 2,63 (m, 9H), 2,46 - 2,14 (m, 5H), 2,12 - 1,52 (m, 10H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,14 (q, $J = 5,1$, 2,9 Hz, 1H), 1,03 - 0,82 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 748,2; encontrado: 748,3.

Exemplo 72.



[00310] **Exemplo 72** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido (S)-3-hidróxi-3-fenilpropanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 6H), 7,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,88 - 5,66 (m, 2H), 5,25 (dd, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 12,0 Hz, 3H), 3,71 (dd, J = 27,2, 14,6 Hz, 3H), 3,56 (dd, J = 7,5, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,03 (dd, J = 15,6, 10,2 Hz, 2H), 2,87 - 2,64 (m, 4H), 2,47 - 2,06 (m, 5H), 2,06 - 1,66 (m, 5H), 1,29 (d, J = 30,9 Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 732,2; encontrado: 732,0.

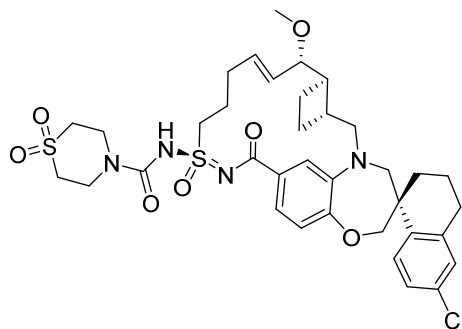
Exemplo 73.



[00311] A uma solução de **Exemplo 5** (12 mg, 0,021 mmol) e diisopropiletilamina (0,041 mmol) em 3 mL de diclorometano foi adicionada gota a gota uma solução de 1,1-dióxido de cloreto de tiomorfolina-4-carbonila (8 mg, 0,041 mmol) em 1 mL de diclorometano e a mistura foi deixada agitar ao refluxo durante 16 horas. LC/MS mostrou conclusão da reação. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 3 mL de metanol e purificado usando HPLC para fornecer **Exemplo 73**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,77 - 7,62 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,81 (m, 2H), 5,93 - 5,74 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 3,85

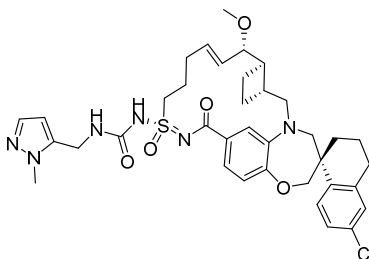
(m, 7H), 3,79 - 3,49 (m, 4H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 2,99 (d, $J = 34,6$ Hz, 4H), 2,85 - 2,61 (m, 2H), 2,55 - 2,20 (m, 4H), 2,20 - 1,58 (m, 9H), 1,42 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; encontrado: 745,96.

Exemplo 74.



[00312] **Exemplo 74** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 73 usando **Exemplo 6**. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; encontrado: 745,96.

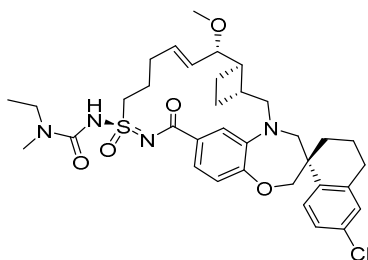
Exemplo 75.



[00313] Uma solução do **Exemplo 5** (12 mg, 0,021 mmol), difenilcarbonato (5 mg, 0,023 mmol) e DMAP (15 mg, 0,123 mmol) em 3 mL de acetonitrila foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 16 horas. (1-Metil-1H-pirazol-5-il)metanamina (6,8 mg, 0,062 mmol) foi adicionado e a mistura foi também agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. LC/MS mostrou conclusão da reação. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 3 mL de metanol e purificado usando HPLC para fornecer **Exemplo 75**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,00 - 5,68 (m, 2H), 5,38 - 5,16 (m, 2H), 4,21 - 3,90 (m, 2H), 3,82 -

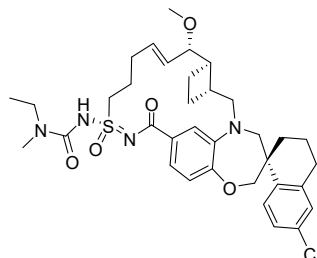
3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,18 (m, 11H), 3,10 (dd, $J = 15,0, 10,7$ Hz, 1H), 2,93 - 2,60 (m, 3H), 2,58 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,64 (m, 6H), 1,52 - 1,17 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,29; encontrado: 721,91.

Exemplo 76.



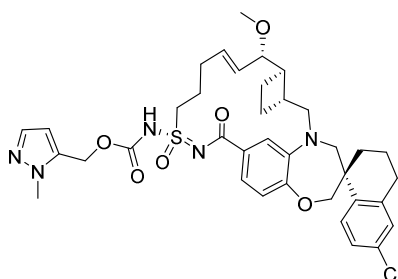
[00314] **Exemplo 76** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 6** e *N*-metiletanamina. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; encontrado: 669,88.

Exemplo 77.



[00315] **Exemplo 77** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 77 usando *N*-metiletanamina. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; encontrado: 669,88.

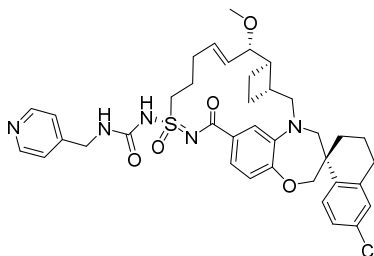
Exemplo 78.



[00316] **Exemplo 78** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 76 usando (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol. LCMS-ESI+ (m/z):

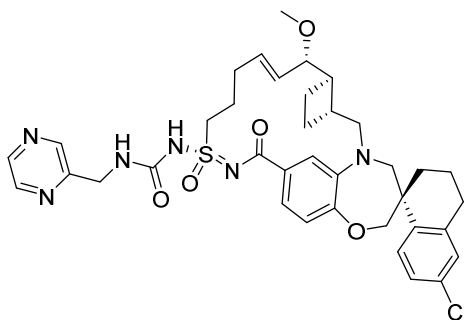
[M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₄ClN₅O₆S: 722,27; encontrado: 723,24.

Exemplo 79.



[00317] **Exemplo 79** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **76** usando piridin-4-ilmetanamina. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 2H), 7,18 - 6,98 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (dt, *J* = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 5,76 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 - 3,46 (m, 6H), 3,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,10 (dd, *J* = 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,58 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 58,3 Hz, 3H), 2,19 - 1,68 (m, 6H), 1,54 - 1,17 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₄ClN₅O₅S: 718,28; encontrado: 719,76.

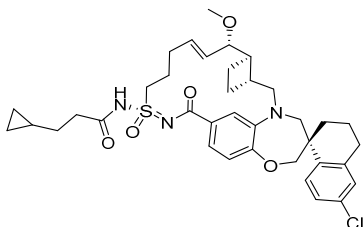
Exemplo 80.



[00318] **Exemplo 80** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **76** usando pirazin-2-ilmetanamina. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 - 8,41 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 12,5, 8,1 Hz, 2H), 7,23 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 5,89 (dt, *J* = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 5,76 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 - 3,46 (m, 6H), 3,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,10 (dd, *J* = 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,58 (m, 3H), 2,35 (d, *J*

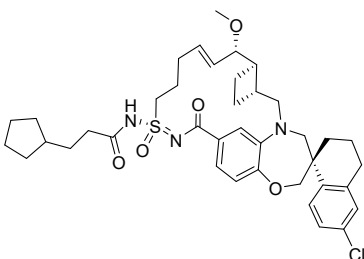
= 58,3 Hz, 3H), 2,19 - 1,68 (m, 6H), 1,54 - 1,17 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₃ClN₆O₅S: 719,27; encontrado: 719,71.

Exemplo 81.



[00319] **Exemplo 81** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-ciclopropilpropanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,93 - 5,76 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 15,3, 10,8 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,77 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,53 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H), 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,80 - 0,68 (m, 1H), 0,48 - 0,39 (m, 2H), 0,08 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₆ClN₃O₅S: 680,29; encontrado: 680,98.

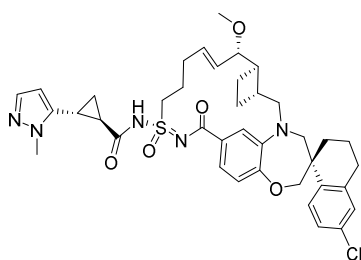
Exemplo 82.



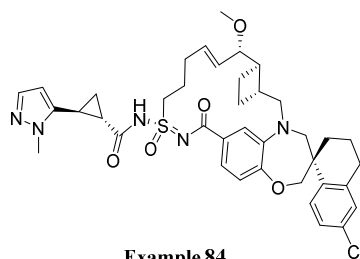
[00320] **Exemplo 82** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-ciclopentilpropanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₀ClN₃O₅S: 709,32; encontrado: 709,36.

Exemplos 83 e 84.

[00321] **Etapla 1: Preparação de trans-(±)-etil 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-carboxilato:** hidreto de sódio (0,22g, 9,1 mmol) e iodeto de trimetil sulfoxônio (1,4 g, 18,1 mmol) foram agitados durante uma hora em 7 mL de DMSO em temperatura ambiente. Etil (E)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acrilato (0,65 g, 3,6 mmol) foi dissolvido em 5 mL de DMSO/THF (1:1) e adicionado à mistura de reação. Após conclusão da reação (3 h, LC/MS), HCl a 1 N é adicionado e a mistura de reação extraída com dietil éter. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄, o solvente foi removido e o produto cru foi usada sem outra purificação.



Example 83



Example 84

[00322] **Etapla 2: Preparação de ácido trans (±)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-carboxílico:** A uma solução de trans-(±)-etil 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-carboxilato (0,4 g, 2,4 mmol) em 10 mL de metanol foram adicionados 2 mL de NaOH a 1 N e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Metanol foi removido sob pressão reduzida e solução aquosa foi acidificada para pH 4 usando HCl concentrado. O precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com água e secado ao ar para fornecer o ácido que foi usado sem outra purificação.

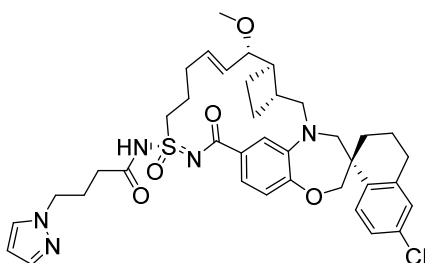
[00323] **Etapla 3: Preparação de Exemplo 83 e Exemplo 84:** Os dois diastereômeros, **Exemplo 83** e **Exemplo 84** foram sintetizados da mesma maneira como **Exemplo 18** usando ácido trans (±)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-carboxílico e **Exemplo 5**. Os dois diastereômeros foram separados por uma cromatografia de fluido supercrítico.

co (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 21 x 250 mm, 50% MeOH, fluxo: 65 mL/min, 100 bar).

[00324] **Exemplo 83 (fração menos polar):** ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,24 (m, 3H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,85 (qd, J = 15,8, 9,5 Hz, 2H), 4,19 - 3,82 (m, 5H), 3,84 - 3,36 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,67 (m, 3H), 2,46 (dt, J = 10,6, 5,6 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 4H), 1,85 - 1,54 (m, 3H), 1,50 - 1,14 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 732,29; encontrado: 732,00.

[00325] **Exemplo 84 (fração mais polar):** ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 15,5, 6,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 21,8, 11,8 Hz, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 5H), 3,74 - 3,66 (m, 3H), 3,50 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,56 - 1,70 (m, 10H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,18 - 1,36 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 732,29; encontrado: 732,06.

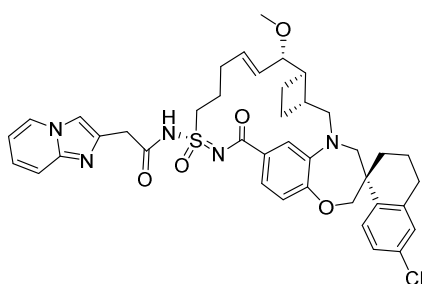
Exemplo 85.



[00326] **Exemplo 85** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 4-(1H-pirazol-1-il)butanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,40

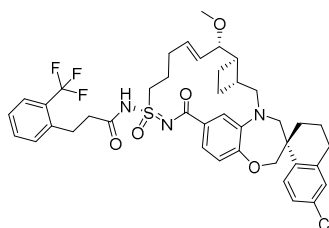
(d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,97 - 5,74 (m, 2H), 4,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,12 - 3,88 (m, 3H), 3,74 (dd, $J = 26,9, 14,7$ Hz, 2H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 32,3$ Hz, 4H), 3,10 (dd, $J = 15,0, 10,9$ Hz, 1H), 2,93 - 2,60 (m, 3H), 2,61 - 2,30 (m, 4H), 2,31 - 1,71 (m, 12H), 1,41 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,29; encontrado: 720,97.

Exemplo 86.



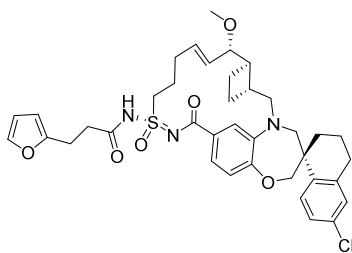
[00327] **Exemplo 86** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{44}ClN_5O_5S$: 742,28; encontrado: 742,10.

Exemplo 87.



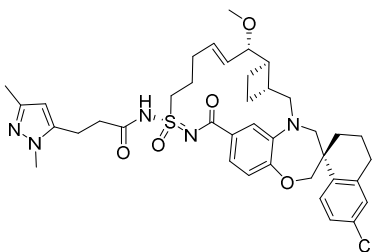
[00328] **Exemplo 87** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando Exemplo 5 e ácido 3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{41}H_{45}ClF_3N_3O_5S$: 784,2793; encontrado: 784,392.

Exemplo 88.



[00329] **Exemplo 88** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(furan-2-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,85 (dt, J = 15,5, 5,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,08 - 2,94 (m, 4H), 2,82 - 2,64 (m, 6H), 2,30 (td, J = 14,7, 13,8, 6,2 Hz, 4H), 2,06 - 1,64 (m, 12H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 706,2712; encontrado: 706,305.

Exemplo 89.



Preparação de ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico:

[00330] **Etapa 1:** hidreto de sódio (70 mg, 3 mmol) foi dissolvido em THF (6 mL) e em seguida resfriado para 0 °C, em seguida etil 2-(dimetoxifosforil)acetato (650 mg, 3 mmol) foi adicionado à mistura e agitado durante 20 minutos. Em seguida, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbaldeído (300 mg, 2,417 mmol) foi adicionado à reação e foi aquecido para a temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a reação ser concluída por TLC, os conteúdos foram diluídos com acetato de etila e cloreto de amônio aquoso e em seguida a camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. Em seguida, a mistura de

reação crua foi purificada sobre cromatografia de sílica-gel em 2/1 de hexano-acetato de etila para produzir etil (E)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)acrilato (405 mg) LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 195,113; encontrado: 195,132.

[00331] **Etapla 2:** Etil (E)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)acrilato (405 mg, 2 mmol) foi carregado para o frasco de reação em etanol (7 mL). Em seguida, paládio sobre carbono foi adicionado e a reação foi agitada e os conteúdos foram purgados e evacuados com nitrogênio. Em seguida, gás de hidrogênio de um balão foi adicionado e a reação foi agitada durante 3 horas. LCMS indicou conversão completa para o produto hidrogenado. Em seguida, os conteúdos foram filtrados através de um funil fritado e diluídos com acetato de etila. A frita de paládio foi molhada com água. Os conteúdos foram concentrados e o produto foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação para produzir etil 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoato. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{10}H_{17}N_2O_2$: 197,129; encontrado: 197,090.

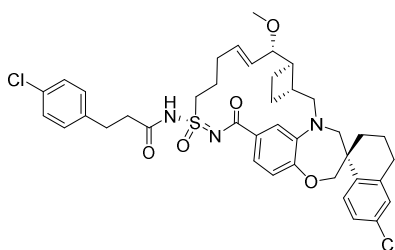
[00332] **Etapla 3:** Etil 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoato (404 mg, 2 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL), etanol (1 mL) e água (1 mL), em seguida hidróxido de sódio (412 mg, 10 mmol) foi adicionado. A reação foi em seguida agitada durante 1 hora. LCMS indicou conversão completa. A reação foi diluída com DCM e em seguida acidificada para pH ~4 com HCl a 1 N. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada para produzir ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_8H_{13}N_2O_2$: 169,0972; encontrado: 169,082.

Preparação de Exemplo 89:

[00333] **Exemplo 89** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,6 Hz, 2H),

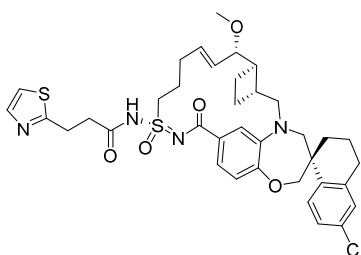
6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,84 - 2,60 (m, 4H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (d, $J = 17,1$ Hz, 4H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,36 - 1,20 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3137; encontrado: 734,400.

Exemplo 90.



[00334] **Exemplo 90** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(4-clorofenil)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{39}H_{45}Cl_2N_3O_5S$: 750,253; encontrado: 750,976.

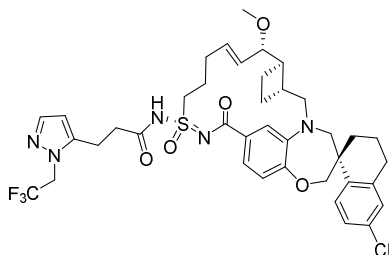
Exemplo 91.



[00335] **Exemplo 91** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(tiazol-2-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,91 - 5,62 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 2H),

2,45 - 2,23 (m, 4H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,94 (q, $J = 9,6$ Hz, 4H), 1,88 - 1,64 (m, 4H), 1,27 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,2436; encontrado: 723,971.

Exemplo 92.



Preparação de ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)propanoico:

[00336] **Etapas 1:** (1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)metanol (750 mg, 4,16 mmol) foi carregado em um frasco de base redonda e em seguida foi dissolvido em DCM (10 mL). Em seguida, periodinano Dess Martin (2,2 g, 5 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada agitar durante 45 minutos, em seguida LCMS indicou conclusão da reação, os conteúdos foram diluídos com solução aquosa de bicarbonato de sódio e em seguida a camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e em seguida filtrada e concentrada. O material cru foi purificado por cromatografia de sílica-gel em 1/1 de hexano - acetato de etila para produzir 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carbaldeído. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_6H_5F_3N_2O$: 179,043; encontrado: 179,016.

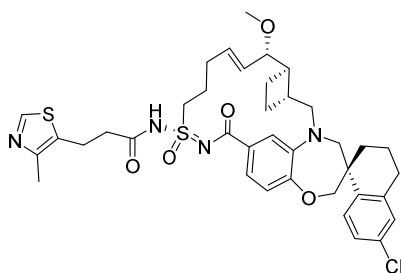
[00337] **Etapas 2-4:** ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)propanoico foi sintetizado da mesma maneira como ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico em **Exemplo 90** (Etapas 1-3).

Preparação de Exemplo 92:

[00338] **Exemplo 92** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,28

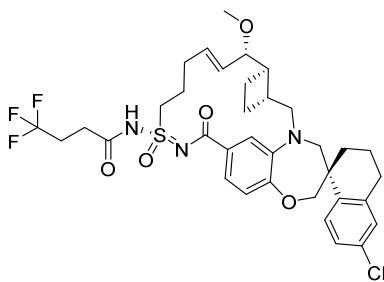
(d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,91 (q, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72 - 3,58 (m, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 - 2,91 (m, 4H), 2,88 - 2,66 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,33 - 1,21 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{39}H_{45}ClN_5O_5S_2$: 788,2855; encontrado: 788,261.

Exemplo 93.



[00339] **Exemplo 93** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(4-metiltiazol-5-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2593; encontrado: 737,220.

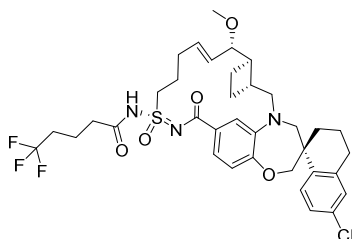
Exemplo 94.



[00340] **Exemplo 94** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 4,4,4-trifluorobutanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,91 - 5,64 (m, 2H), 4,01 (q, $J = 12,0$ Hz, 3H), 3,73 (dd, $J = 31,3$, 14,6 Hz, 3H), 3,59 (dd, $J = 8,1$, 3,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (dt, $J = 12,1$, 6,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 15,2$, 10,7 Hz, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 4H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 3H), 2,08 - 1,90 (m, 5H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 0,98 - 0,77 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z):

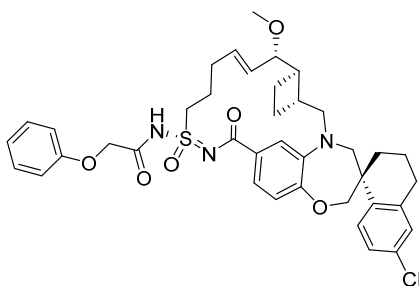
[M+H] calculada para $C_{35}H_{41}ClF_3N_3O_5S$: 708,248; encontrado: 708,865.

Exemplo 95.



[00341] **Exemplo 95** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 5,5,5-trifluoropentanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 2H), 5,89 - 5,66 (m, 2H), 3,99 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 29,4, 14,8 Hz, 3H), 3,57 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,1, 10,9 Hz, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,46 - 2,14 (m, 7H), 1,97 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 6H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,33 (t, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{36}H_{43}ClF_3N_3O_5S$: 722,264; encontrado: 722,274.

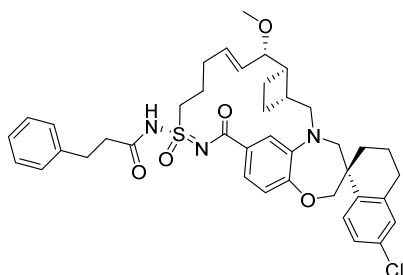
Exemplo 96.



[00342] **Exemplo 96** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-fenoxiacético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 5,95 - 5,65 (m, 2H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (q, J = 14,1, 13,1 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 - 3,16

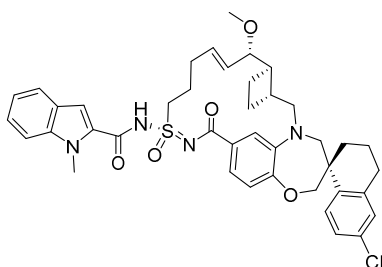
(m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,84 - 2,61 (m, 3H), 2,46 - 2,23 (m, 3H), 2,08 - 1,56 (m, 8H), 1,44 - 1,29 (m, 3H), 0,88 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{39}H_{44}ClN_3O_6S$: 718,271; encontrado: 718,109.

Exemplo 97.

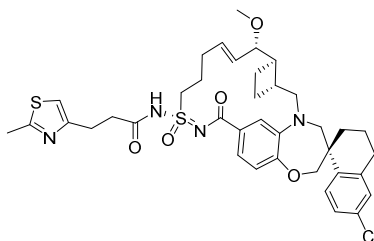


[00343] **Exemplo 97** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-fenilpropanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,67 (dd, $J = 14,8, 8,6$ Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 4H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,95 - 5,56 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,88 (q, $J = 14,4, 11,1$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 25,2, 14,8$ Hz, 3H), 3,59 (dd, $J = 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,08 - 2,91 (m, 3H), 2,86 - 2,51 (m, 5H), 2,48 - 2,23 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,04 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,98 - 1,63 (m, 6H), 1,41 - 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{40}H_{46}ClN_3O_5S$: 716,292; encontrado: 716,069.

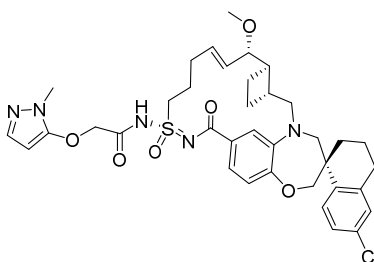
Exemplo 98.



[00344] **Exemplo 98** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{41}H_{45}ClN_4O_5S$: 741,287; encontrado: 741,886.

Exemplo 99.

[00345] **Exemplo 99** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(2-metiltiazol-4-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 25,3, 8,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 - 5,63 (m, 2H), 4,09 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,28 (d, J = 31,5 Hz, 4H), 2,07 - 1,60 (m, 8H), 1,43 - 1,12 (m, 6H), 0,94 - 0,72 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2$: 737,295; encontrado: 737,040.

Exemplo 100.**Preparação de ácido 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)óxi)acético:**

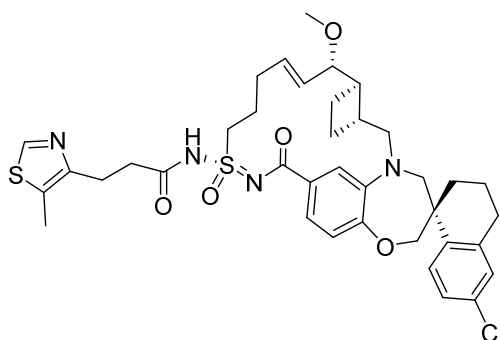
[00346] **Etapas 1:** 1-Metil-1H-pirazol-5-ol (250 mg, 3 mmol) foi carregado em um frasco de base redonda e em seguida carbonato de potássio (387 mg, 3 mmol) foi adicionado. Em seguida, THF (5 mL) foi adicionado. Bromoacetato de etila (547 mg, 3 mmol) foi adicionado, em seguida a reação foi agitada a 50 °C durante 1 hora. TLC indicou consumação de 1-metil-1H-pirazol-5-ol. Os conteúdos foram em seguida diluídos com acetato de etila e água, e em seguida a camada

orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir etil 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)óxi)acetato.

[00347] **Etapla 2:** Etil 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)óxi)acetato (0,265 mg, 1,44 mmol) foi em seguida diluído em THF (2 mL), água (1 mL) e etanol (1 mL), em seguida hidróxido de sódio (115 mg, 2,88 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 2 horas e em seguida diluída com *sec*-butanol e HCl a 1 N para pH~4 e a camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir ácido 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)óxi)acético. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calculada para $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 157,061; encontrado: 157,088.

[00348] **Preparação de Exemplo 100:** Exemplo 100 foi sintetizados da mesma maneira como Exemplo 18 usando ácido 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)óxi)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,96 - 5,78 (m, 2H), 4,13 - 3,92 (m, 4H), 3,79 (dd, $J = 23,4, 14,6$ Hz, 2H), 3,63 (dd, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 7,7, 3,0$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 5H), 1,84 - 1,70 (m, 3H), 1,57 - 1,39 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 722,277; encontrado: 722,907.

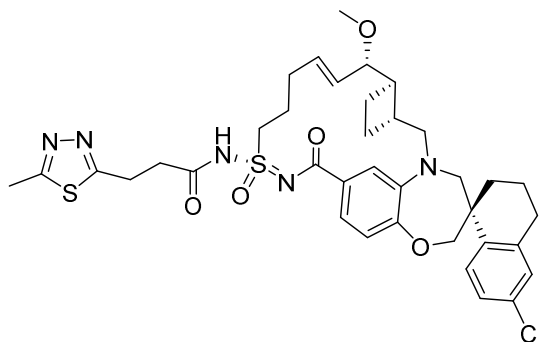
Exemplo 101.



[00349] **Exemplo 101** foi sintetizado da mesma maneira que o

Exemplo **18** usando ácido 3-(5-metiltiazol-4-il)propanoico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2953; encontrado: 737,894.

Exemplo 102.

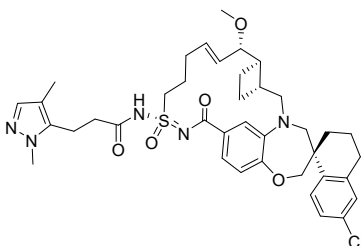


[00350] **Exemplo 102** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoico (preparado da mesma maneira como ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico como **Exemplo 89** de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldeído). 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 - 5,64 (m, 2H), 4,01 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 3H), 3,59 (dd, J = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 16,7, 9,6 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,76 - 2,62 (m, 3H), 2,47 - 2,22 (m, 4H), 2,09 - 1,91 (m, 4H), 1,81 (p, J = 9,9 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 1,43 - 1,14 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] calculada para $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S_2$: 738,255; encontrado: 738,054.

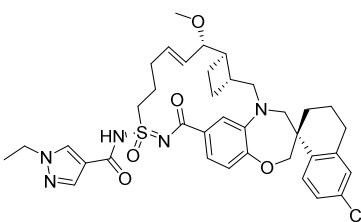
Exemplo 103.

[00351] **Exemplo 103** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico (preparado da mesma maneira como ácido 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)propanoico em **Exemplo 89** de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldeído). 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J =

8,4 Hz, 1H), 5,90 - 5,66 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,66 (dd, $J = 22,7, 14,0$ Hz, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 23,2$ Hz, 3H), 3,04 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,99 - 2,65 (m, 5H), 2,40 (d, $J = 19,5$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,11 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (d, $J = 12,9$ Hz, 4H), 1,90 - 1,65 (m, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 3H), 0,80 (dd, $J = 55,2, 11,8$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]$ calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,314; encontrado: 734,132.



Exemplo 104.



[00352] **Exemplo 104** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 13,2, 8,6$ Hz, 2H), 5,97 - 5,78 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 15,3$ Hz, 3H), 3,83 - 3,62 (m, 2H), 3,58 (dd, $J = 8,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,19 - 2,99 (m, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (d, $J = 12,7$ Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $H+C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,22824; encontrado: 706,194.

Exemplo 105.

[00353] **Exemplo 105** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético em

Hz, 1H), 5,03 (dq, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,13 (ddd, $J = 18,6, 13,7, 4,6$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 22,5, 13,8, 7,1$ Hz, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,10 (dd, $J = 6,6, 4,2$ Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H).

[00355] **Etapla 2:** Preparação de intermediário **106-2**: A uma solução agitada de cloreto de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonila (1,56 g, 3,11 mmol) em acetonitrila (30 mL) foi adicionada piridazina (0,22 mL, 3,11 mmol) em acetonitrila (6 mL), seguida por (2S)-N'-(terc-butildimetilsilil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonimidamida (0,9 g, 3,27 mmol) em acetonitrila (6 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel (0 a 50% de EtOAc em Hexanos).

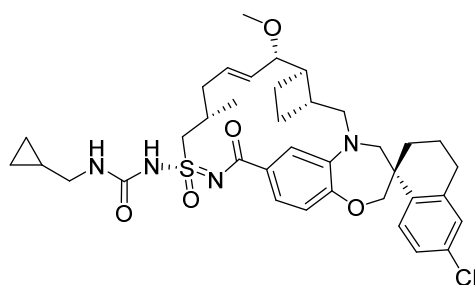
[00356] **Etapla 3:** Preparação de intermediário **106-3**: A uma solução agitada de intermediário **106-2** (1,54 g, 2,46 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada trietilamina (0,69 mL, 4,92 mmol) em um banho de gelo, seguida por dicarbonato de di-terc-butila (0,81 g, 3,69 mmol) e 4-(dimetilamino)-piridina (120,17 mg, 0,98 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel. A fração foi concentrada, dissolvida em EtOAc e lavada com 1% de solução de HCl, em seguida lavada com solução de NaHCO_3 aquosa saturada. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado novamente por coluna de sílica-gel para fornecer o produto desejado.

[00357] **Etapla 4:** Preparação de intermediário **106-4**: Intermediário de mistura de reação **106-3** (330 mg, 0,45 mmol), catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (85,18 mg, 0,14 mmol) em 1,2-dicloroetano (150 mL) foram desgaseificados com argônio. A mistura

de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel. Dois diastereômeros foram isolados (o produto menos polar é **106-4**).

[00358] **Etapla 5: Preparação de Exemplo 106: Exemplo 106** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético (3,61 mg, 0,023 mmol) em vez de ácido 3-metoxipropiônico e o intermediário de diastereômero menos polar **106-4** (9 mg, 0,015 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 14,7, 7,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (dd, *J* = 14,8, 6,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (td, *J* = 10,0, 9,4, 4,9 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 15,1, 9,7 Hz, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 3H), 2,48 (d, *J* = 21,0 Hz, 3H), 2,37 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,65 (dtt, *J* = 13,4, 9,0, 4,3 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para C₃₉H₅₀ClN₃O₇S: 740,3 (M+H); encontrado: 740,0 (M+H).

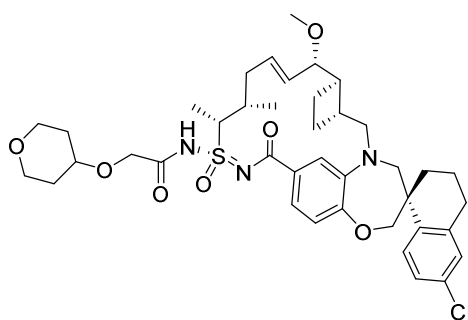
Exemplo 107.



[00359] **Exemplo 107** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando intermediário **106-4** de **Exemplo 106** e ciclopropilmetanamina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H),

3,84 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 3H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,46 (dt, $J = 23,9, 13,6$ Hz, 3H), 2,18 (ddd, $J = 36,0, 20,5, 10,7$ Hz, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 3H), 1,79 (dt, $J = 17,4, 9,2$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,57 - 0,47 (m, 2H), 0,25 (dt, $J = 5,9, 4,4$ Hz, 2H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); encontrado: 694,8 (M+H).

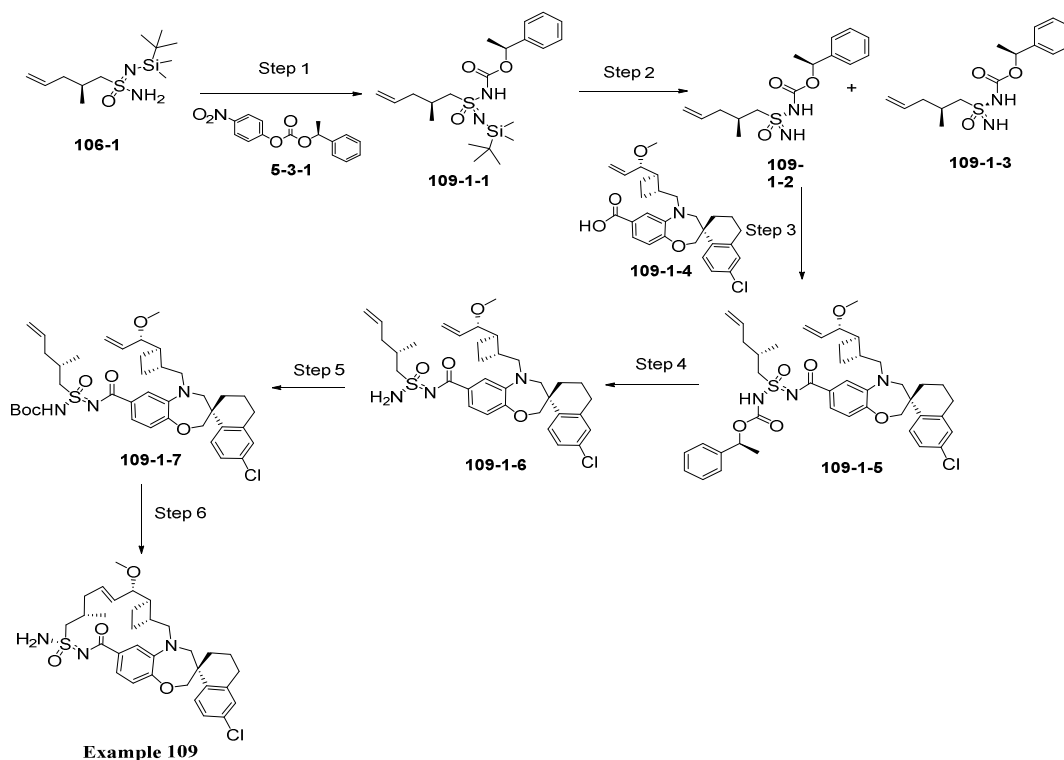
Exemplo 108.



[00360] **Exemplo 108** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético em vez de ácido 3-metoxipropiônico e intermediário **49-3**. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 3H), 3,37 - 3,34 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,49 - 1,72 (m, 12H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,4; encontrado: 754,2.

Exemplo 109

Método 1



[00361] **Etapa 1:** (4S)-5-[S-amino-N-[*terc*-butil(dimetil)silil]sulfonimidoil]-4-metil-pent-1-eno (**106-1**, 14,9 g, 53,9 mmol) foi azeotropado com tolueno anidroso (3 x 50 mL) e dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (250 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi resfriada para -50 °C (sonda de temperatura interna). Uma solução de n-BuLi a 2,5 M em Hexanos (46,3 mL, 116 mmol) foi adicionada gota a gota durante 5 minutos. Esta mistura foi deixada agitar durante 15 minutos. Simultaneamente, (4-nitrofenil) [(1S)-1-feniletil] carbonato (**5-3-1**, 20,1 g, 70,1 mmol) foi azeotropado com tolueno (3 x 50 mL). O material foi apreendido em tetra-hidrofurano anidroso (50 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi adicionada à reação por meio de cânula durante 5 minutos. A reação estava inicialmente amarela, porém, tornou-se muito escura (verde). Após 15 minutos, a reação foi aquecida para 0 °C (banho de gelo). A reação tornou-se amarela enquanto aquecendo. Após 1 hora, TLC (20% de acetato de etila / Hexanos visualizados com mancha de KMnO₄) mostrou que a reação foi concluída. A reação foi interrompida bruscamente com água

(150 mL) a 0 °C. Acetato de etila (150 mL) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado (150 mL) e salmoura (150 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo, [(1S)-1-feniletil] N-[N-[terc-butil(dimetil)silil]-S-[(2S)-2-metilpent-4-enil]sulfonimidoil]carbamato cru (**109-1-1**).

[00362] **Etapla 2:** uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio em tetra-hidrofurano (1,0 M, 63,6 mL, 63,6 mmol) foi adicionada a uma solução do **109-1-1** (22,5 g, 53,0 mmol) em tetra-hidrofurano anidroso a 0 °C. Após 90 minutos a 0 °C, a reação foi concluída. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (150 mL) e acetato de etila (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida (0 a 65% de acetato de etila / Hexanos, coluna gold Teledyne ISCO de 120 g com carregamento sólido). Um detector de espalhamento de luz evaporativo (ELSD) juntamente com UV foi usado para detecção de pico. As frações contendo o produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer ((2S)-2-metilpent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato como uma mistura de diastereômeros em enxofre. Os sólidos foram submetidos à separação de SFC quiral, com etanol como um cossolvente usando uma coluna ChiralPak IC. Alternativamente, metanol foi usado como um cossolvente em uma coluna ChiralPak AD-H. As frações contendo o mesmo diastereômero foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo (S)-1-feniletil ((2S)-2-metilpent-4-en-1-ilsulfonimidoil)carbamato como dois diastereômeros.

[00363] O primeiro diastereômero eluído (**109-1-2**, temperatura am-

biente = 3,05 minutos em ChiralPak IC com 15% de cossolvente de etanol, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado): ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 5,74 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,62 (ddt, J = 16,0, 11,0, 7,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[00364] O segundo diastereômero eluído (**109-1-3**, temperatura ambiente = 4,92 minutos em ChiralPak IC com 15% de cossolvente de etanol, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado): ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,5, 4,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 14,4, 7,7 Hz, 1H), 2,27 (dq, J = 12,5, 6,8 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[00365] **Etapla 3:** i) Preparação de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (**109-1-4**): Metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato, **1-3** (11,2 g, 22,5 mmol) foi agitado em NaOH aquoso a 2 N (10 mL) e uma mistura de MeOH/THF (1/1) (200 mL) a 60 °C durante a noite. Após resfriar, a mistura foi neutralizada com HCl e concentrada. O sólido resultante foi suspenso em água e em seguida extraído com DCM. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer **109-1-4** que foi também usado sem purificação. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$: 482,20; encontrado: 482,14.

[00366] ii) Preparação de intermediário **109-1-5**: A uma solução agi-

tada de intermediário **109-1-4** (9,68 g, 20,1 mmol) em DCM (200 mL) foram adicionados intermediário **109-1-2** (diastereômero de primeira eluição) (6,17 g, 19,9 mmol), HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7,62 g, 39,75 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4,21 g, 34,46 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1 N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada para fornecer **109-1-5** que foi também usado sem purificação.

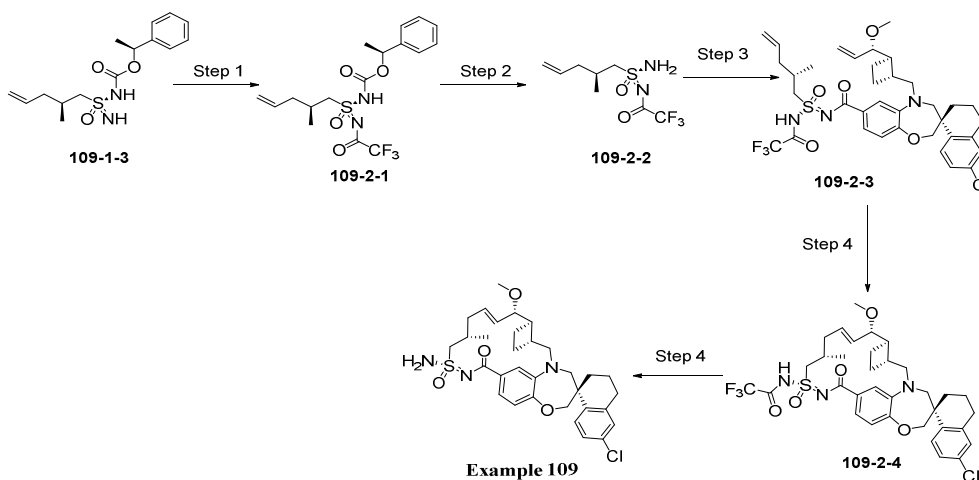
[00367] **Etapas 4:** A uma solução de intermediário **109-1-5** (12,7 g, 16,4 mmol) em DCM (130 mL) foi adicionado TFA (25 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após a reação ser finalizada, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com solução de NaHCO₃ saturada. A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer **109-1-6** que foi também usado sem purificação.

[00368] **Etapas 5:** A uma solução de intermediário **109-1-6** (10 g, 15,97 mmol) em DCM foram adicionados trietilamina (4,45 mL, 31,94 mmol), 4-(dimetilamino)-piridina (500 mg, 4,09 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (5,23 g, 23,95 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lavada com HCl a 1 N (aq) e salmoura. A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário **109-1-7**.

[00369] **Etapas 6:** Intermediário **109-1-7** (1 g, 1,38 mmol), Hoveyda-Grubbs II (258,13 mg, 0,41 mmol) em 1,2-dicloroetano (400 mL) foram desgaseificados com argônio. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, 0 a 70% de EtO-

Ac/Hexanos) para fornecer **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, cloro-fórmio-*d*) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,27 (ddd, $J = 15,1$, 7,9, 5,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,56 (dd, $J = 15,3$, 8,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,06 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,02 (dd, $J = 15,0$, 11,0 Hz, 1H), 2,80 (dt, $J = 11,3$, 5,1 Hz, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,26 (dt, $J = 14,4$, 7,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,57 (m, 4H), 1,41 (t, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 598,2; encontrado: 598,1.

Método 2



[00370] **Etapa 1:** A uma solução de intermediário **109-1-3** (diastereômero de segunda eluição de **Exemplo 109-método 1-Etapa 2**, 1,1 g, 3,54 mmol) em DCM (50 mL) a 0 °C foram adicionados trietilamina (1,48 mL, 10,63 mmol) e anidrido de ácido trifluoroacético (1 mL, 7,08 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi interrompida bruscamente com salmoura. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com solução de NaHCO_3 saturada. A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer intermediário **109-2-1** que

foi usado sem outra purificação.

[00371] **Etapla 2:** A uma solução de intermediário **109-2-1** (1,4 g, 3,44 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado TFA (10 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após conclusão, a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 50% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário **109-2-2**.

[00372] **Etapla 3:** A uma solução agitada de intermediário **109-1-4** (1,5 g, 3,11 mmol) em DCM (200 mL) foram adicionados intermediário **109-2-2** (790 mg, 3,06 mmol), HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,5 g, 7,78 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (760 mg, 6,22 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1 N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário **109-2-3**.

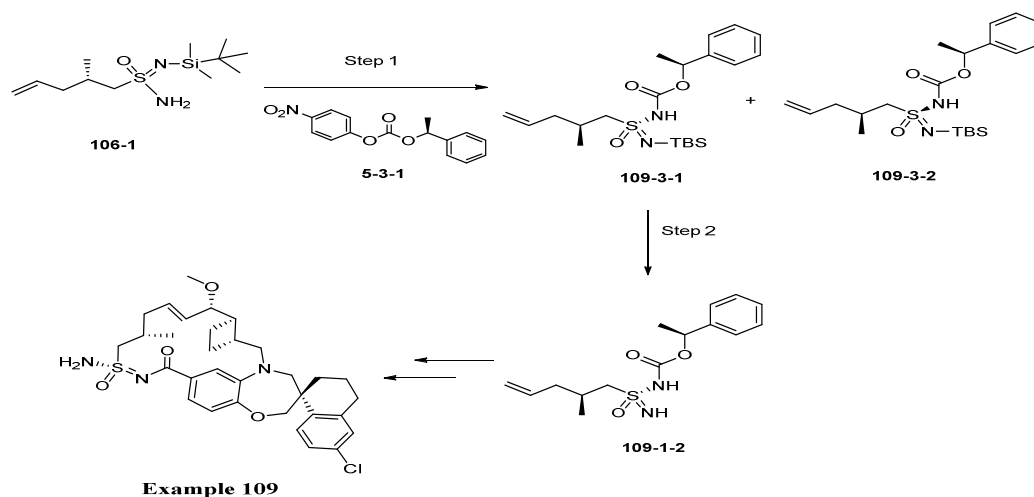
[00373] **Etapla 4:** A uma solução de intermediário **109-2-3** (72 mg, 0,1 mmol) em DCE (10 mL) foram adicionados TFA (0,02 mL, 0,2 mmol) e catalisador Hoveyda-grubbs de segunda geração (12,46 mg, 0,02 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com argônio e em seguida agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário **109-2-4**.

[00374] **Etapla 5:** A uma solução de intermediário **109-2-4** (130 mg, 0,19 mmol) em MeOH (10 mL) e H₂O (2 mL) foi adicionado carbonato de potássio (129,4 mg, 0,94 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em acetato de etila, lavada com água, novamente extraída com aceta-

to de etila. A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 70% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **Exemplo 109**.

Método 3

[00375] **Etapas 1:** A uma solução de intermediário **106-1** (690 mg, 2,5 mmol) em THF (10 mL) a -40°C , foi adicionado n-butil lítio (1,6 M em Hexanos, 1,87 mL). A mistura resultante foi agitada a -40°C durante 20 minutos, em seguida a solução de (4-nitrofenil) [(1S)-1-feniletil] carbonato (**5-3-1**, 1,43 g, 4,99 mmol) em THF (6 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A reação foi interrompida bruscamente com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel (0 a 20% de EtOAc/Hexanos). Os dois diastereômeros foram separados.

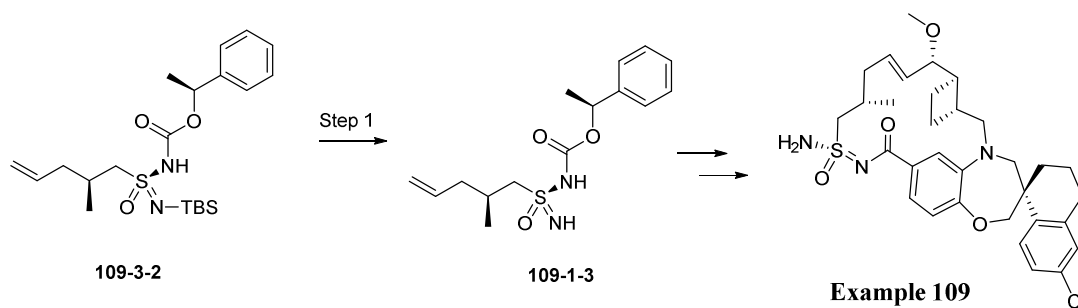


[00376] Primeiro diastereômero eluído (**109-3-1**, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado): ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 7,49 - 7,29 (m, 5H), 5,84 (dq, $J = 23,2, 6,6$ Hz, 1H), 5,74 - 5,47 (m, 1H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 3,32 (dd, $J = 14,1, 4,6$ Hz, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,03 (ddt, $J = 13,8, 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,21 (d, $J = 3,1$ Hz, 6H).

[00377] Segundo diastêmero eluído (**109-3-2**, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado): ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 7,45 - 7,25 (m, 5H), 5,81 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,63 (m, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 13,9, 4,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 6,7, 3,2 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,17 - 0,09 (m, 6H).

[00378] **Etapla 2:** A uma solução agitada de **intermediário 109-3-1** (40 mg, 0,094 mmol) em THF (5 mL) em um banho de gelo foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (THF a 1,0 M, 0,14 ml) lentamente. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 20 minutos e em seguida foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel (0 a 60% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **intermediário 109-1-2**. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 5,72 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,62 (ddt, J = 15,9, 11,1, 7,1 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,07 - 4,97 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,33 - 2,01 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Método 4



[00379] **Etapla 1:** Intermediário **109-1-3** foi também preparado de maneira similar para **método 3 - Etapla 2 (Exemplo 109)** usando intermediário **109-3-2** em vez de intermediário **109-3-1**. **Exemplo 109** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 109 (Método 2) usando

intermediário **109-1-3**.

Exemplo 110

Método 1

[00380] **Etapla 1:** 1-[S-amino-N-[terc-butil(dimetil)silil]sulfonimidoil]-hexano (**1-5**, 5,9 g, 20,1 mmol) foi azeotropado com tolueno anidroso (3 x 20 mL) e dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (150 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi resfriada para -50 °C (sonda de temperatura interna). Uma solução de n-BuLi a 2,5 M em hexanos (17,3 mL, 43,3 mmol) foi adicionada gota a gota durante 5 minutos. Esta mistura foi deixada agitar durante 15 minutos. Simultaneamente (4-nitrofenil) [(1S)-1-feniletil] carbonato (**5-3-1**, 7,5 g, 26,2 mmol) foi azeotropado com tolueno (3 x 20 mL). O material foi apreendido em tetra-hidrofurano anidroso (60 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi adicionada à reação por meio de cânula durante 5 minutos. A reação estava inicialmente amarela, porém, tornou-se muito escura (verde). Após 15 minutos, a reação foi aquecida para 0 °C (banho de gelo). A reação tornou-se amarela enquanto aquecendo. Após 1 hora, TLC (20% de EtOAc/hexanos visualizados com mancha de KMnO₄) mostrou que a reação foi concluída. A reação foi interrompida bruscamente com água (75 mL) a 0 °C. EtOAc (50 mL) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado (75 mL) e salmoura (75 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo [(1S)-1-feniletil] N-[N-[terc-butil(dimetil)silil]-S-[(1R,2S)-1,2-dimetilpent-4-enil]sulfonimidoil]carbamato cru (**110-1-1**).

[00381] **Etapla 2:** uma solução de TBAF (1,0 M, 19,7 mL, 19,7 mmol) foi adicionada a uma solução de **110-1-1** (6,64 g, 15,1 mmol) em THF anidroso a 0 °C. Após 1 hora a 0 °C, a reação foi concluída. O THF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com

água (80 mL) e EtOAc (80 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por pressão e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida (0 a 65% de EtOAc/Hexanos, coluna de 120 g gold isco com carregamento sólido). ELSD juntamente com UV foram usados para detecção de pico. As frações contendo o produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo [(1S)-1-feniletil] N-[[[(1R,2S)-1,2-dimetilpent-4-enil]sulfonimidoil]carbamato como uma mistura de diastereômeros em enxofre. O sólido foi submetido à separação de SFC quiral, com metanol como um cossolvente usando uma coluna ChiralPak IC.

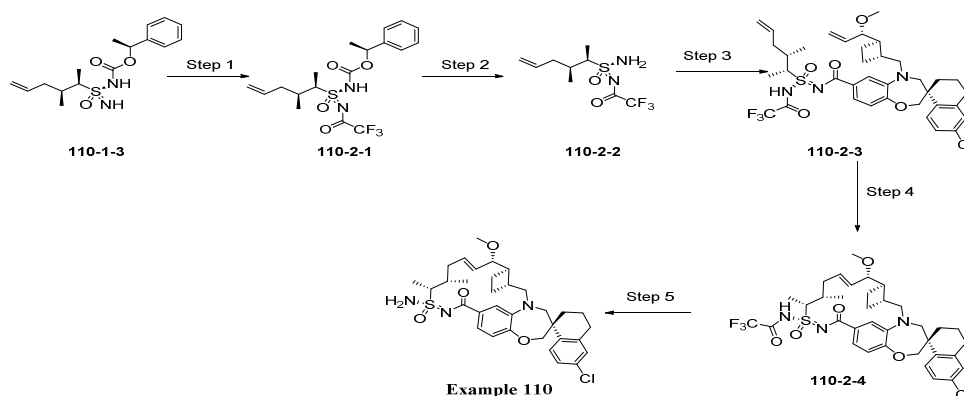
[00382] O primeiro diastereômero eluído (**110-1-2**, temperatura ambiente = 2,37 minutos em ChiralPak IC com 15% de cossolvente de metanol, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado). ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 5,73 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,48 (dddd, *J* = 16,4, 10,1, 8,2, 6,0 Hz, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 3,41 (qd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00383] O segundo diastereômero eluído (**110-1-3**, temperatura ambiente = 3,92 minutos em ChiralPak IC com 15% de cossolvente de metanol, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado). ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,43 - 7,32 (m, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 5,75 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,71 - 5,62 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 2H), 3,38 (qd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 2,47 (dtd, *J* = 8,9, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 2,11 (dtt, *J* = 13,1, 6,5, 1,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00384] **Exemplo 110** foi sintetizado da mesma maneira que o

Exemplo **109 (Método 1-Etapas 3-6)** usando intermediário **110-1-2** em vez de intermediário **109-1-2**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,778 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 5H), 3,41 - 3,23 (m, 4H), 3,01 (dd, J = 15,0, 10,9 Hz, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,31 - 2,01 (m, 3H), 1,99 - 1,64 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{H}^+ \text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 612,26; encontrado: 612,06.

Método 2:



[00385] **Etap 1:** A uma solução resfriada de intermediário **110-1-3** (diastereômero de segunda eluição de **Exemplo 110-método 1-Etap 2**, 3,6 g, 11,10 mmol) e anidrido trifluoroacético (3,5 g, 16,64 mmol) em diclorometano anidroso foi adicionado TEA (2,32 mL, 16,64 mmol) sob argônio, e em seguida a solução foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada para produzir intermediário **110-2-1**.

[00386] **Etap 2:** A uma mistura agitada de diclorometano / ácido trifluoroacético (3/1) (200 mL) foi adicionado intermediário **110-2-1** (4,2 g, 9,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo, desse modo obtido, foi

purificado por cromatografia de fase normal (SiO₂, 1:2 de Hex:EtOAc) para produzir intermediário **110-2-2**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5,70 (dddd, *J* = 17,0, 10,2, 8,3, 5,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,22 - 5,01 (m, 2H), 3,56 (qd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,42 (m, 1H), 2,19 (dtt, *J* = 15,1, 6,0, 1,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00387] **Etapla 3:** A uma solução agitada de intermediário **109-1-4** (4,0 g, 8,29 mmol) em DCM foram adicionados EDCI (2,5 g, 16,6 mmol) e DMAP (2,0 g, 16,6 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente. Intermediário **110-2-2** (2,4 g, 9,13 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água e lavada com DCM, NaHCO₃ aquoso, HCl aquoso a 1 N e salmoura. A camada orgânica foi secada com Mg₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo cru, que foi submetido à cromatografia de coluna (SiO₂, 50 a 90% de Hex/EtOAc) para fornecer o intermediário desejado **110-2-3**.

[00388] **Etapla 4:** Intermediário **110-2-3** (1,2 g, 1,57 mmol), TFA (360 mg, 3,15 mmol) e catalisador de segunda geração Hoveyda Grubbs (196 mg, 0,32 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (150 mL) a 60 °C durante 2 horas. Mais catalisador foi adicionado (196 mg, 0,32 mmol) e a mistura agitada a 60 °C durante 24 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (5 a 95% de Hex/EtOAc) para fornecer intermediário **110-2-4**.

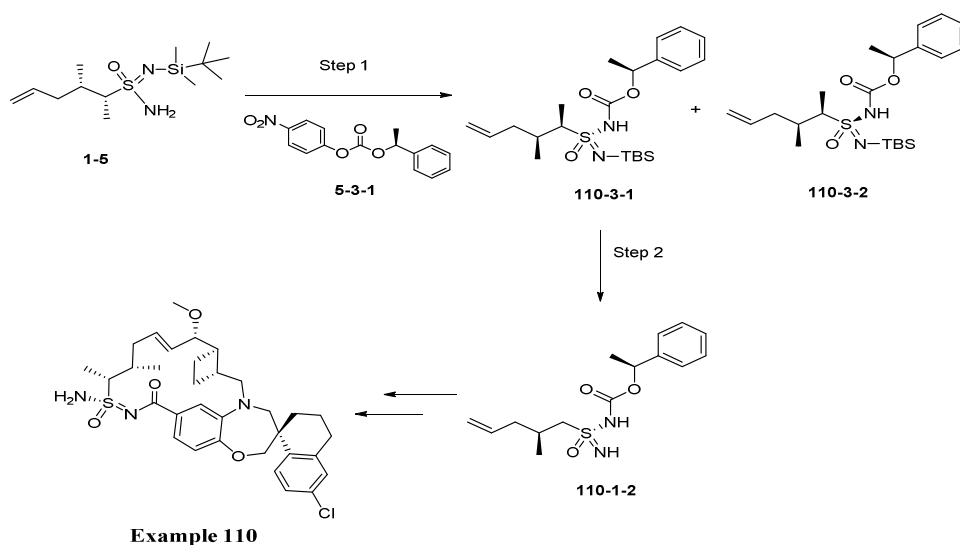
[00389] **Etapla 5:** A uma solução agitada de intermediário **110-2-4** (200 mg, 0,28 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada água (2 mL) e em seguida K₂CO₃ (195 mg, 1,41 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 24 horas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e em seguida dissolvida em DCM. Água foi adicionada, e em seguida a mistura foi extraída com DCM. As camadas orgânicas com-

binadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Mg_2SO_4 , filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia de coluna de sílica-gel (50 a 90% de hexanos/ EtOAc) para fornecer **Exemplo 110**.

Método 3:

[00390] **Etapa 1:** A uma solução de intermediário **1-5 (Exemplo 1-Etapa 5**, 1 g, 3,44 mmol) em THF (50 mL) a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado *n*-butil lítio (1,6 M em Hexanos, 4,6 mL, 7,40 mmol) gota a gota durante 5 minutos. A mistura foi deixada agitar durante 15 minutos. Simultaneamente, (4-nitrofenil) [(1*S*)-1-feniletil] carbonato (5-3-1, 1,3 g, 4,47 mmol) foi azeotropado com tolueno (3 x 20 mL). O material foi apreendido em tetra-hidrofurano anidro (30 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi adicionada à reação por meio de cânula durante 5 minutos. A reação estava inicialmente amarela, porém, tornou-se muito escura (verde). Após 15 minutos, a reação foi aquecida para $0\text{ }^\circ\text{C}$ (banho de gelo). A reação tornou-se amarela enquanto aquecendo. Após 3 horas, TLC (20% de EtOAc /Hexanos visualizados com mancha de KMnO_4) mostrou que a reação foi concluída. A reação foi interrompida bruscamente com água (75 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. EtOAc (50 mL) foi adicionado. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 saturado (75 mL) e salmoura (75 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru resultante foi novamente dissolvido em hexanos e purificado por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 0 a 100% de diclorometano em hexanos, detector de ELSD). As frações ativas por ELSD foram ensaiadas por TLC de sílica-gel (3:1 de Hexanos:acetato de etila, mancha de KMnO_4); e os produtos diastereoméricos foram coeluídos a 70 a 100% de diclorometano. A mistura de produto cru foi novamente dissolvida em hexanos e novamente purificada por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 0 a 20% de acetato de etila em hexanos, de-

tecor de ELSD). As frações ativas por ELSD foram ensaiadas por TLC de sílica-gel (3:1 de Hexanos:acetato de etila, mancha de KMnO_4). O pico de primeira eluição eluiu (**110-3-1**, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado) a 10% de acetato de etila, enquanto o pico de eluição posterior (**110-3-2**, estereoquímica absoluta tentativamente atribuída como desenhado) eluiu a 15% de acetato de etila.

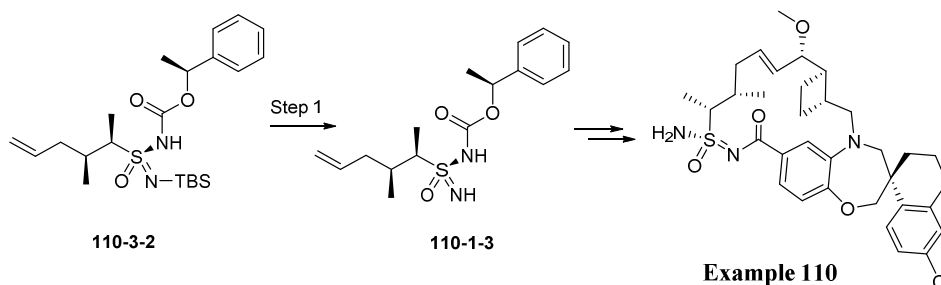


[00391] **Etapas 2:** uma solução de TBAF (1,0 M, 2,84 mL, 2,84 mmol) foi adicionada a uma solução do intermediário **110-3-1** (830 mg, 1,89 mmol) em THF anidro a 0 °C. Após 60 minutos a 0 °C, a reação foi concluída. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (80 mL) e EtOAc (80 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por pressão e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida (0 a 50% de EtOAc/Hexanos, 80 g de sílica-gel). ELSD juntamente com UV foram usados para detecção de pico. As frações contendo o produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer intermediário **110-1-2**.

[00392] **Preparação de Exemplo 110:** Exemplo 110 foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 110 (Método 1) usando intermediário

rio **110-1-2**.

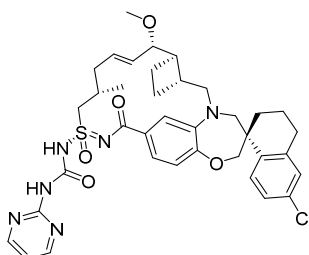
Método 4:



[00393] **Etapa 1:** Intermediário **110-1-3** foi também preparado de maneira similar para **método 3- Etapa 2 (Exemplo 110)** usando intermediário **110-3-2** em vez de intermediário **110-3-1**.

[00394] **Preparação de Exemplo 110:** Exemplo 110 foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 109 (Método 2) usando intermediário **110-1-3**.

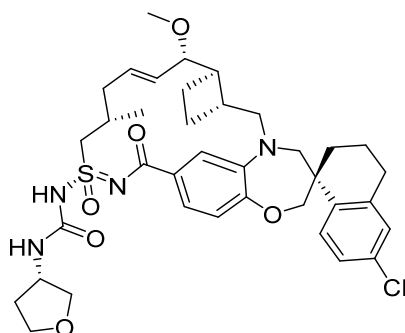
Exemplo 111



[00395] A uma mistura de **Exemplo 109** (10 mg, 0,0167 mmol) em DCM (0,6 mL) foi adicionado ACN (1,7 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, 4-dimetilaminopiridina (10,2 mg, 0,0836 mmol) e carbonato de difenila (28,6 mg, 0,134 mmol) foram adicionados à mistura e agitados em temperatura ambiente. Após 5 horas, pirimidin-2-amina (12,7 mg, 0,134 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 60 °C durante 5 horas e em seguida temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada, novamente dissolvida em DMF (1,2 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson, eluída com 60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 6,82 (m, 7H), 6,14 (dq, *J* = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,4, 8,3

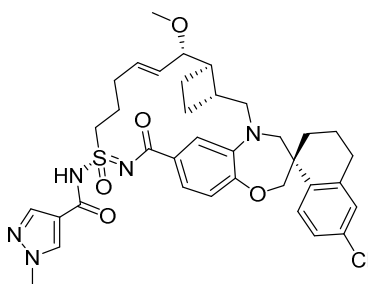
Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 14,8, 6,3$ Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 3H), 3,91 - 3,64 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,2, 10,0$ Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,60 - 2,37 (m, 3H), 2,32 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,67 (m, 7H), 1,45 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,15 (dd, $J = 8,4, 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 719,2; encontrado: 719,5.

Exemplo 112



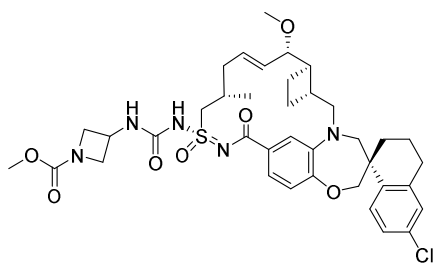
[00396] **Exemplo 112** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 111 usando cloridrato de (3S)-tetra-hidrofuran-3-amina em vez de pirimidin-2-amina, base de Hunig (8,64 mg, 0,0669 mmol) foi TAMbém adicionada a esta reação. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 3H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 6,23 - 5,97 (m, 1H), 5,64 - 5,50 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,98 - 3,75 (m, 6H), 3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,2$ Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,57 - 2,33 (m, 3H), 2,31 - 2,09 (m, 3H), 1,98 - 1,73 (m, 8H), 1,44 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,3; encontrado: 710,8.

Exemplo 113



[00397] A uma mistura de ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico (3,76 mg, 0,0298 mmol) em DCM (1,0 mL) foram adicionados HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,71 mg, 0,0298 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (3,64 mg, 0,0298 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, em seguida **Exemplo 5** (8,7 mg, 0,0149 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi em seguida concentrada, novamente dissolvida em DMF (1,2 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson, eluída com 60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA para fornecer **Exemplo 113**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 5,86 (dd, *J* = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 29,0 Hz, 6H), 3,77 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,16 (d, *J* = 26,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 14,0 Hz, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₂ClN₅O₅S: 692,2; encontrado: 691,973.

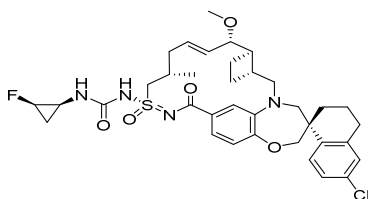
Exemplo 114



[00398] **Exemplo 114** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e metil 3-aminoazetidina-1-carboxilato. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,07 - 5,89 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,96 - 3,79

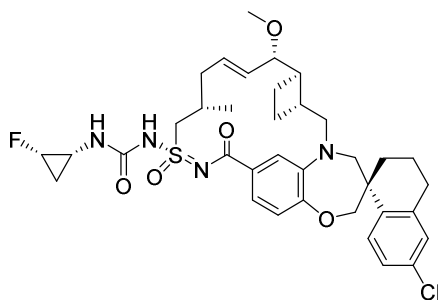
(m, 3H), 3,75 (dd, $J = 9,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,88 - 2,66 (m, 2H), 2,53 - 2,28 (m, 3H), 2,24 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,65 (m, 7H), 1,42 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{48}ClN_5O_7S$: 754,29 (M+H); encontrado: 753,97 (M+H).

Exemplo 115



[00399] **Exemplo 115** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e (1S,2R)-2-fluorociclopropanamina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,2, 8,9$ Hz, 1H), 4,79 - 4,54 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 14,9, 6,4$ Hz, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 3H), 3,68 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,68 (dt, $J = 10,2, 5,5$ Hz, 1H), 2,57 - 2,31 (m, 3H), 2,28 - 2,07 (m, 3H), 2,03 - 1,65 (m, 6H), 1,44 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,24 - 1,07 (m, 4H), 1,01 - 0,84 (m, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,27 (M+H); encontrado: 698,73 (M+H).

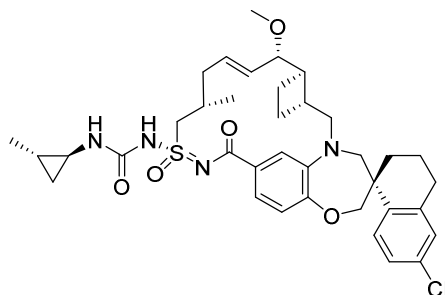
Exemplo 116



[00400] **Exemplo 116** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e (1R,2S)-2-

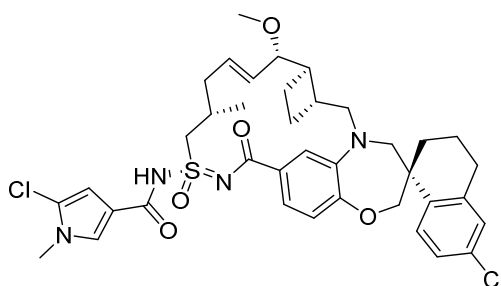
fluorociclopropanamina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 - 5,97 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,66 (dtd, J = 64,4, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,67 (dt, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 2,55 - 2,30 (m, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,21 - 1,06 (m, 4H), 1,02 - 0,87 (m, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$: 699,27 (M+H); encontrado: 698,65 (M+H).

Exemplo 117



[00401] **Exemplo 117** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 75 usando cloridrato de (1S, 2R)-2-metilciclopropan-1-amina, trietilamina e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 4H), 3,83 - 3,66 (m, 9H), 2,80 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,20 - 2,03 (m, 5H), 1,96 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 23H), 0,83 (ddt, J = 12,2, 6,1, 3,0 Hz, 3H), 0,61 (ddd, J = 9,0, 5,1, 3,6 Hz, 4H), 0,51 - 0,39 (m, 6H). LCMS - ESI+ (m/z): [M+H] Calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 695,32; encontrado 694,99.

Exemplo 118

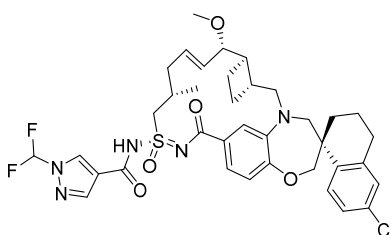


[00402] Síntese de ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico: A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol-3-carboxílico (0,075 g; 0,515 mmol) em 1,0 mL de DMSO foi adicionado hidróxido de potássio recém moído (KOH (sólido); 0,231 g; 4,12 mmol). A suspensão heterogênea foi agitada durante 50 minutos antes da adição de iodometano (Mel; 0,048 mL; 0,109 g; 0,773 mmol). A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 4 horas antes de diluir a mistura de reação com 10 mL de cada CH₂Cl₂ e HCl a 1 N (aq.). A mistura bifásica foi agitada durante pelo menos dez minutos antes das camadas serem separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com 10 mL de cada acetato de isopropila e acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10 mL de H₂O e secadas sobre Na₂SO₄ anidro. As fases orgânicas foram concentradas até a secura em vácuo e usadas diretamente na etapa seguinte (veja *infra*) (62 mg; 82,7 % de produção) (¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,55 (s, 1H). LCMS-ESI+(*m/z*): [*M*+*H*] calculada para C₆H₆ClNO₂:160,01; encontrado 160,07.

[00403] **Exemplo 118** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 106 usando ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,17 (dd, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 0H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,25 (s, 4H),

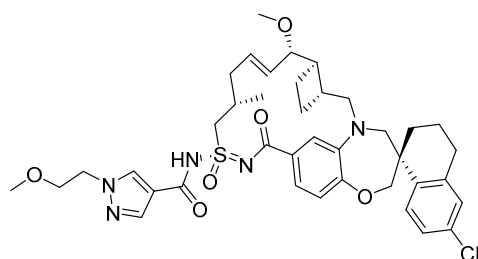
3,03 (dd, $J = 15,0, 9,8$ Hz, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 4H), 1,99 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,79 (dd, $J = 19,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 0H), 1,41 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,89 (dd, $J = 7,3, 3,8$ Hz, 1H). LCMS-ESI+(m/z): [M+H] calculada para $C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_5S$: 739,24; encontrado: 739,75 (M+H).

Exemplo 119



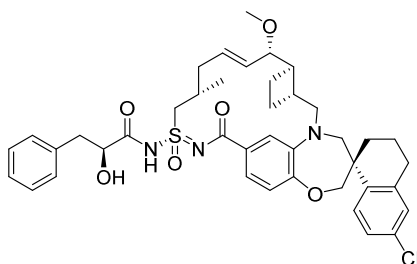
[00404] **Exemplo 119** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (s, 0H), 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 6,4, 2,1$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,22 (dt, $J = 14,4, 6,9$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 4,22 - 3,98 (m, 3H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,78 - 3,61 (m, 4H), 3,55 (dt, $J = 11,6, 2,8$ Hz, 0H), 3,35 (s, 0H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,21 (dt, $J = 14,1, 7,0$ Hz, 1H), 2,12 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,44 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,31 (s, 0H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol- d_4) δ -97,35. LCMS-ESI+(m/z): [M+H] calculada para $C_{37}H_{42}ClF_2N_5O_5S$: 742,26; encontrado 742,13.

Exemplo 120



[00405] **Exemplo 118** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,67 (m, 0H), 5,55 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 0H), 4,31 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 - 3,97 (m, 3H), 3,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 7H), 3,61 - 3,51 (m, 0H), 3,29 (d, J = 12,4 Hz, 5H), 3,06 (dd, J = 15,0, 10,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,64 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 3H), 1,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,10 (dd, J = 6,7, 3,6 Hz, 4H), 0,93 (d, J = 5,7 Hz, 0H), 0,90 (s, 2H), 0,12 (s, 1H). LCMS-ESI+(m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 750,30; encontrado 750,08.

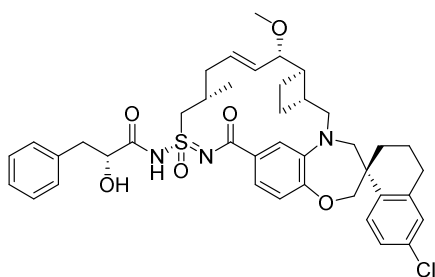
Exemplo 121



[00406] **Exemplo 121** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido (S)-2-hidróxi-3-fenilpropiónico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,1 Hz,

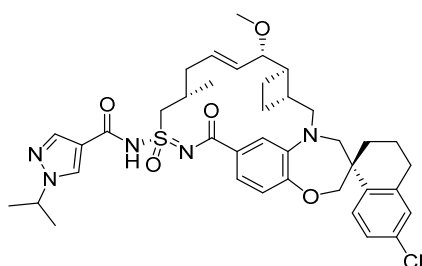
1H), 4,00 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,80 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 14,1$, 4,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 15,2$, 10,1 Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 14,0$, 8,2 Hz, 1H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 2,52 - 2,34 (m, 3H), 2,14 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,90 - 1,59 (m, 9H), 1,41 (dt, $J = 14,6$, 7,8 Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrila- d_3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 746,3; encontrado: 746,0.

Exemplo 122



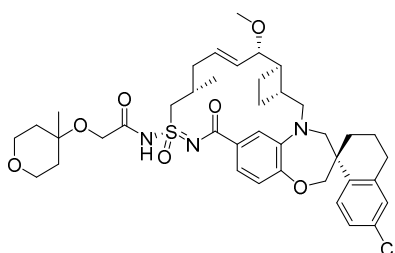
[00407] **Exemplo 122** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido (*R*)-2-hidróxi-3-fenilpropiónico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 9,3$, 2,2 Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,00 (dt, $J = 14,6$, 6,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 15,6$, 7,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 7,6$, 4,1 Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 14,1$, 4,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 15,1$, 10,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 14,1$, 7,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,64 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,57 (m, 10H), 1,40 (dt, $J = 15,1$, 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Acetonitrila- d_3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 746,3; encontrado: 746,0.

Exemplo 123



[00408] **Exemplo 123** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,01 (dt, $J = 13,7, 6,6$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,54 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 14,8, 6,3$ Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 3H), 3,63 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,86 - 2,65 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,19 (dq, $J = 14,5, 7,2$ Hz, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 3H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,34 (dt, $J = 13,3, 8,0$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Acetonitrila- d_3) δ -77,37. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 734,3; encontrado: 733,8.

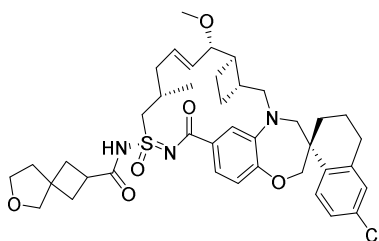
Exemplo 124



[00409] **Exemplo 124** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-((4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88

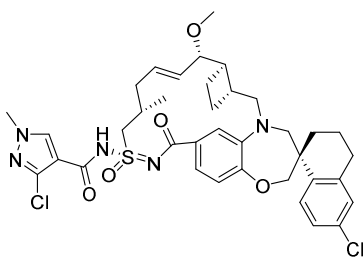
(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 (dt, $J = 14,7, 6,7$ Hz, 1H), 5,58 (ddd, $J = 15,5, 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 4,05 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 15,0, 5,3$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,61 (dt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,1, 10,8$ Hz, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,15 (dt, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 3H), 1,84 - 1,56 (m, 8H), 1,40 (dt, $J = 14,9, 7,6$ Hz, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrila- d_3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}$: 754,3; encontrado: 753,9.

Exemplo 125



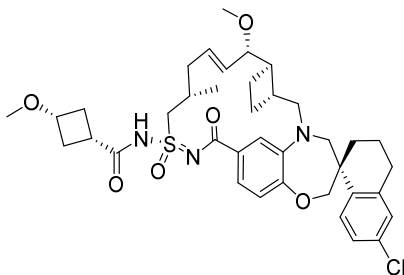
[00410] **Exemplo 125** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 6-oxaespиро[3,4]octano-2-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,15 - 5,99 (m, 1H), 5,64 (dd, $J = 15,5, 8,2$ Hz, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 3H), 3,85 (ddd, $J = 14,7, 4,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 6H), 3,61 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,1$ Hz, 1H), 2,75 (dtt, $J = 43,7, 17,9, 8,8$ Hz, 4H), 2,51 - 2,13 (m, 7H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,95 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,63 (m, 2H), 1,43 - 1,23 (m, 2H), 1,10 (dd, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{H}+\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 736,3; encontrado: 736,12.

Exemplo 126



[00411] **Exemplo 126** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,04 (dd, $J = 15,0, 7,3$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,2, 8,9$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 - 3,75 (m, 3H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 - 3,00 (m, 1H), 2,91 - 2,70 (m, 2H), 2,62 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,07 (m, 4H), 2,05 - 1,73 (m, 3H), 1,44 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 739,24; encontrado: 739,99.

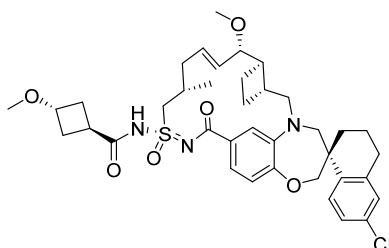
Exemplo 127



[00412] **Exemplo 127** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido cis-3-metoxiciclobutanocarboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,13 (dt, $J = 14,4, 6,9$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,4, 8,5$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 14,8, 6,7$ Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,96 (dd, $J = 14,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 13,7$ Hz, 7H), 3,06 (dd, $J = 15,1, 9,8$ Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 3H), 2,58 - 2,47 (m,

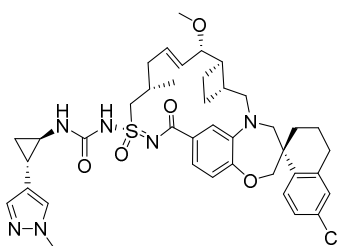
3H), 2,45 (s, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 2,14 (dd, $J = 19,5, 10,9$ Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 3H), 1,44 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); encontrado: 710,1 (M+H).

Exemplo 128



[00413] **Exemplo 128** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido trans-3-metoxiciclobutanocarboxílico e **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 4,1, 2,2$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,14 (dt, $J = 14,5, 6,9$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 7,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 9,8$ Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,57 (qd, $J = 8,1, 4,1$ Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,36 - 2,17 (m, 3H), 2,12 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 2,02 - 1,67 (m, 6H), 1,45 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); encontrado: 710,1 (M+H).

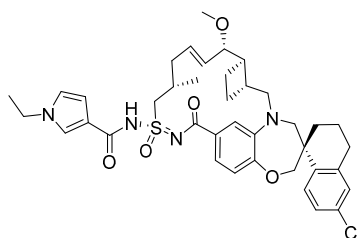
Exemplo 129



[00414] **Exemplo 129** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e cloreto de hidrogênio de trans-rac-(1R,2S)-2-(1-metilpirazol-4-il)ciclopropanamina e trietilamina. 1H

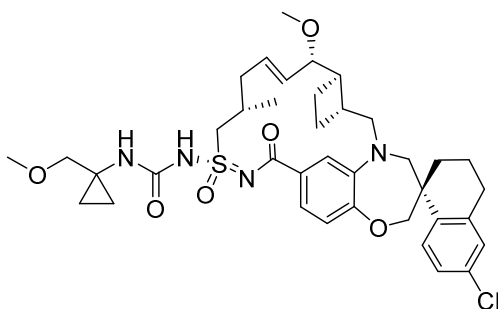
RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 - 6,01 (m, 1H), 5,70 - 5,59 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,51 (m, 5H), 2,45 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 3H), 1,03 (q, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,3 (M+H); encontrado: 760,8 (M+H).

Exemplo 130



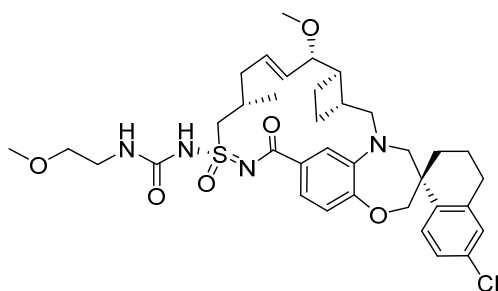
[00415] **Exemplo 130** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-etilpirrol-3-carboxílico e **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 3,0, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 6,12 (dt, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 4H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 2,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,31 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{39}H_{47}ClN_4O_5S$: 719,3 (M+H); encontrado: 718,8 (M+H).

Exemplo 131



[00416] **Exemplo 131** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e 1-(metoximetil)ciclopropanamina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,90 - 3,73 (m, 3H), 3,68 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (s, 4H), 3,07 (dd, *J* = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,19 (dt, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (tq, *J* = 17,6, 9,3, 8,8 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 12,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,3 (M+H); encontrado: 724,8 (M+H).

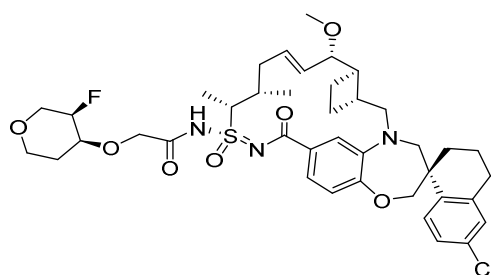
Exemplo 132



[00417] **Exemplo 132** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e 2-metoxietan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,7, 6,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,96 (m,

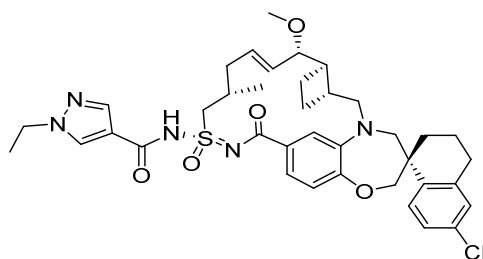
2H), 3,91 - 3,62 (m, 4H), 3,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,91 - 2,66 (m, 3H), 2,57 - 2,28 (m, 3H), 2,28 - 2,04 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 3H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{47}ClN_4O_6S$: 699,3 (M+H); encontrado: 698,6 (M+H).

Exemplo 133



[00418] **Exemplo 133** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-(((3R,4S)-3-fluorotetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético e **Exemplo 110**. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,12 - 6,05 (m, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 4H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 3H), 2,51 - 1,61 (m, 12H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{40}H_{51}ClFN_3O_7S$: 772,3 (M+H); encontrado: 772,2 (M+H).

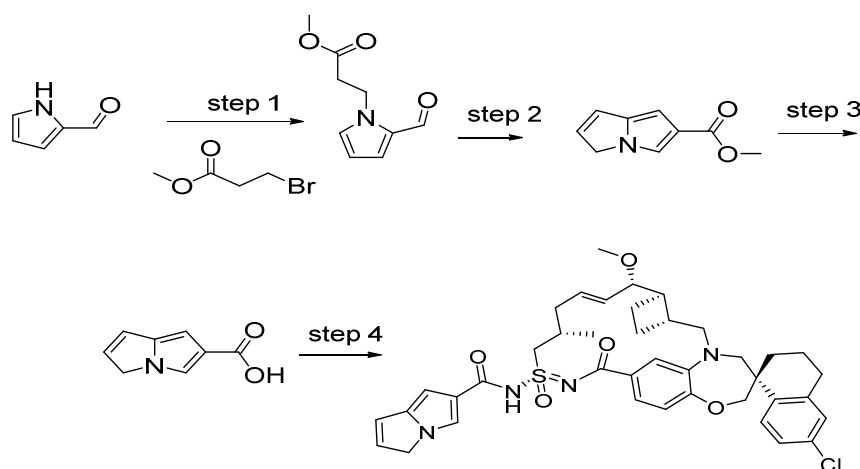
Exemplo 134



[00419] **Exemplo 134** foi sintetizado da mesma maneira que o

Exemplo 18 usando ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (dt, *J* = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, *J* = 14,7, 5,2 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,93 - 2,65 (m, 3H), 2,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 17,5, 8,9 Hz, 2H), 2,25 (dt, *J* = 26,4, 9,7 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 16,3, 5,2 Hz, 2H), 1,82 (dt, *J* = 23,0, 9,3 Hz, 4H), 1,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₅S: 720,3 (M+H); encontrado: 719,0 (M+H).

Exemplo 135



[00420] **Etapa 1:** Preparação de metil 3-(2-formil-1H-pirrol-1-il)propanoato: uma solução de pirrolcarboxaldeído (5,0 g, 0,053 mol) em DMF seco (10 mL) foi adicionada gota a gota sob atmosfera de nitrogênio a uma suspensão agitada de 60 % de hidreto de sódio (dispersão de óleo) (2,56 g, 0,063 mol) em DMF seco (40 mL). A temperatura da mistura foi mantida a 0 °C. Após a adição ser concluída, a agitação foi continuada na mesma temperatura durante 30 minutos. Em seguida, uma solução de metil 3-bromopropanoato (13,17 g, 0,079

mol) foi adicionada gota a gota e a temperatura foi deixada subir para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada nesta temperatura durante 48 horas. Em seguida, água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 80% de EtOAc/Hexanos) para fornecer metil 3-(2-formil-1H-pirrol-1-il)propanoato.

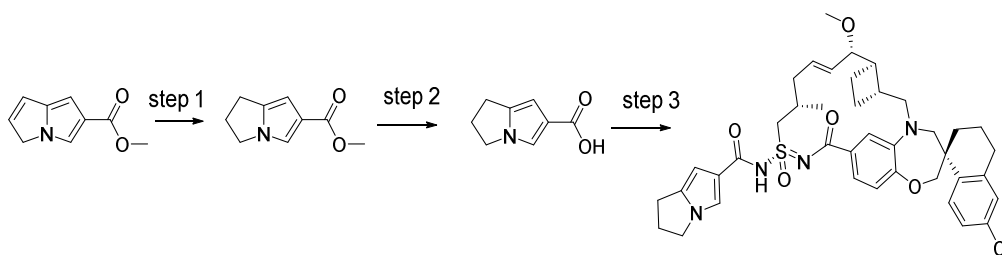
[00421] **Etapla 2:** Preparação de metil 3H-pirrolizina-6-carboxilato: a uma solução de metil 3-(2-formil-1H-pirrol-1-il)propanoato (2,0 g, 11,04 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaOMe (2,62 g, 12,14 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45 °C durante 48 horas. Em seguida, água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 80% de EtOAc/Hexanos) para fornecer intermediário metil 3H-pirrolizina-6-carboxilato. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,58 (p, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,60 (dtd, *J* = 6,1, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,36 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 4,50 (tt, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

[00422] **Etapla 3:** Preparação de ácido 3H-pirrolizina-6-carboxílico: A uma solução agitada de metil 3H-pirrolizina-6-carboxilato (0,3 g, 1,8 mmol) em metanol (6 mL) foi adicionado 2 N de LiOH (1 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura de reação foi adicionado HCl a 2 N (1 mL) e concentrado. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer ácido 3H-pirrolizina-6-carboxílico.

[00423] **Etapla 4: Exemplo 135** foi sintetizado da mesma maneira

que o Exemplo **18** usando ácido 3H-pirrolizina-6-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,86 - 7,61 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,04 - 5,86 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 - 3,94 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 42,9, 13,7 Hz, 3H), 3,58 - 3,39 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,46 (t, J = 30,6 Hz, 4H), 2,16 - 1,66 (m, 7H), 1,28 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 729,26; encontrado: 729,30.

Exemplo 136



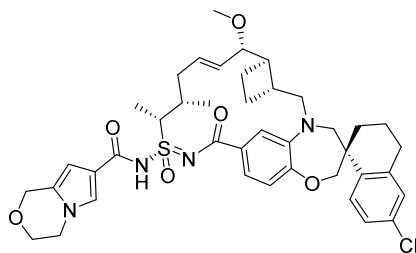
[00424] **Etapla 1:** Preparação de metil 2,3-di-hidro-1H-pirrolizina-6-carboxilato: metil 3H-pirrolizina-6-carboxilato (300 mg, 1,85 mmol) e ródio (5% sobre alumina) foram misturados em etanol (10 mL). A mistura foi desgaseificada, gás de hidrogênio foi injetado, e em seguida a mistura foi agitada durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de sílica e concentrada. Em seguida, água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir metil 2,3-di-hidro-1H-pirrolizina-6-carboxilato. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,22 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,80 (ddd, J = 7,7, 6,7, 1,2 Hz, 2H), 2,48 (tt, J = 8,0, 6,8 Hz, 2H).

[00425] **Etapla 2:** ácido 2,3-di-hidro-1H-pirrolizina-6-carboxílico foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **133 (Etapla 3)** usando metil 2,3-di-hidro-1H-pirrolizina-6-carboxilato em vez de metil 3H-

pirrolizina-6-carboxilato.

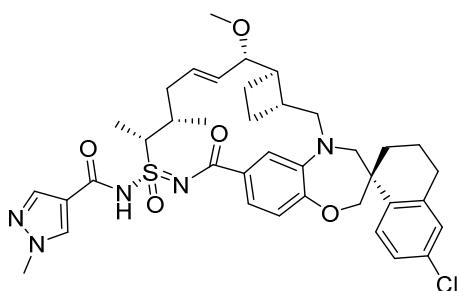
[00426] **Etapla 3: Exemplo 136** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2,3-di-hidro-1H-pirrolizina-6-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,05 - 5,89 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,6, 7,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,69 (m, 7H), 3,30 (s, 4H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,74 (m, 3H), 2,61 - 2,32 (m, 5H), 2,21 - 1,62 (m, 13H), 1,41 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₄₇ClN₄O₅S: 731,30; encontrado: 731,22.

Exemplo 137



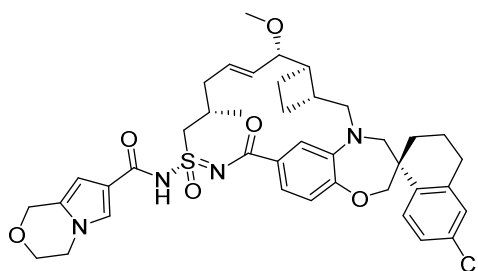
[00427] **Exemplo 137** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3,4-di-hidro-1H-pirrólo[2,1-c][1,4]oxazina-7-carboxílico e **Exemplo 110**. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 3,3, 1,1 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,18 - 3,96 (m, 3H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 3H), 2,42 (dt, J = 25,8, 9,3 Hz, 3H), 2,29 - 1,93 (m, 5H), 1,82 (q, J = 9,2 Hz, 3H), 1,72 - 1,55 (m, 4H), 1,41 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₁H₄₉ClN₄O₆S: 761,29; encontrado: 761,22.

Exemplo 138



[00428] **Exemplo 138** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 110**. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,89 (m, 2H), 5,96 (dd, J = 15,1, 8,6 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 2,41 (dt, J = 45,0, 9,2 Hz, 3H), 2,27 - 1,92 (m, 5H), 1,84 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 3H), 1,41 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₅S: 720,29; encontrado: 720,23.

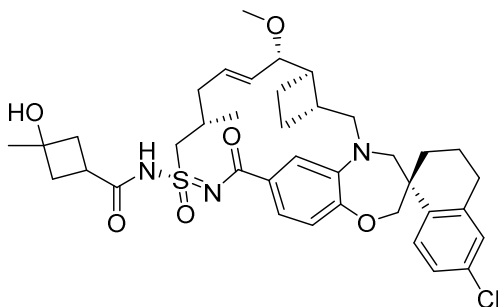
Exemplo 139



[00429] **Exemplo 139** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 3,4-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 5,99 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,18 - 3,95 (m, 6H), 3,94 - 3,69 (m,

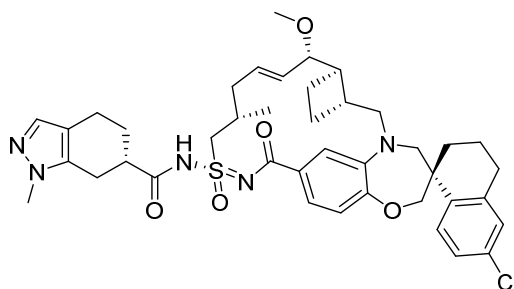
4H), 3,31 (s, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,59 - 2,25 (m, 4H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,60 (m, 3H), 1,41 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{47}ClN_4O_6S$: 747,29; encontrado: 747,04.

Exemplo 140



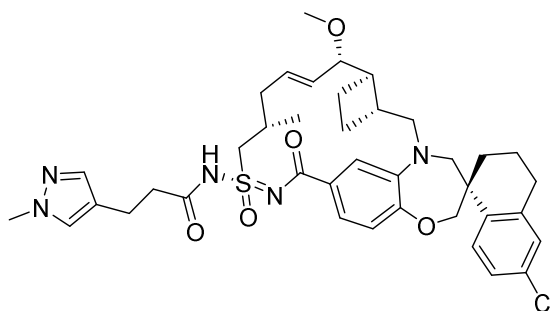
[00430] Uma mistura de ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico (2,61 mg, 0,02 mmol) e **Exemplo 109** (8,0 mg, 0,0134 mmol) em DCM (1,0 mL) foi resfriada para 0 °C. HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,11 mg, 0,0268 mmol) foi adicionado seguido por DMAP (3,27 mg, 0,0267 mmol). A reação foi removida do banho de resfriamento e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi em seguida concentrada removendo DCM, diluída com DMF (1 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer **Exemplo 140**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,14 (dt, $J = 14,6, 7,0$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 3H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,59 - 2,20 (m, 8H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,71 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3; encontrado: 710,1.

Exemplo 141



[00431] **Exemplo 141** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **140** usando ácido 1-metil-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-6-carboxílico racêmico em vez de ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico. O pico eluído posteriormente de HPLC preparativa de fase reversa foi arbitrariamente atribuído como "S", nenhuma estereoquímica real foi determinada. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 14,8, 4,9 Hz, 1H), 3,88 - 3,64 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,99 - 2,66 (m, 6H), 2,65 - 2,29 (m, 5H), 2,26 - 2,06 (m, 3H), 2,01 - 1,69 (m, 8H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 760,3; encontrado: 760,1.

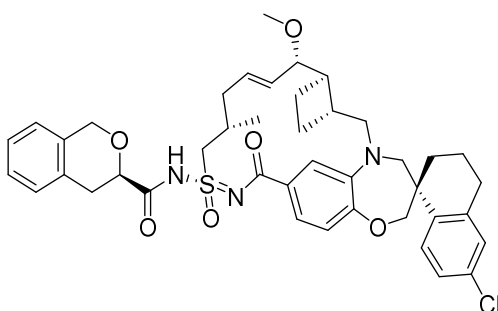
Exemplo 142



[00432] **Exemplo 142** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **140** usando ácido 3-(1-metilpirazol-4-il)propanoico em vez de ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico em DMF (1,0 mL) também adicionado como cossolvente para esta reação). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,41 (m,

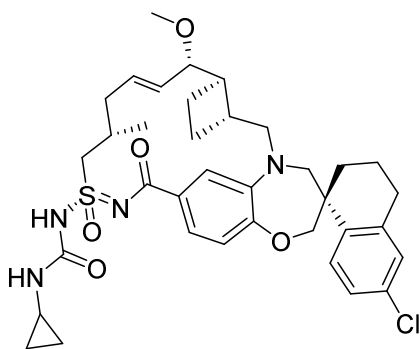
1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 3H), 3,92 (dd, $J = 14,8, 4,8$ Hz, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 5H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 4H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,57 - 2,38 (m, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,71 (m, 8H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$ 734,35; encontrado: 734,07.

Exemplo 143



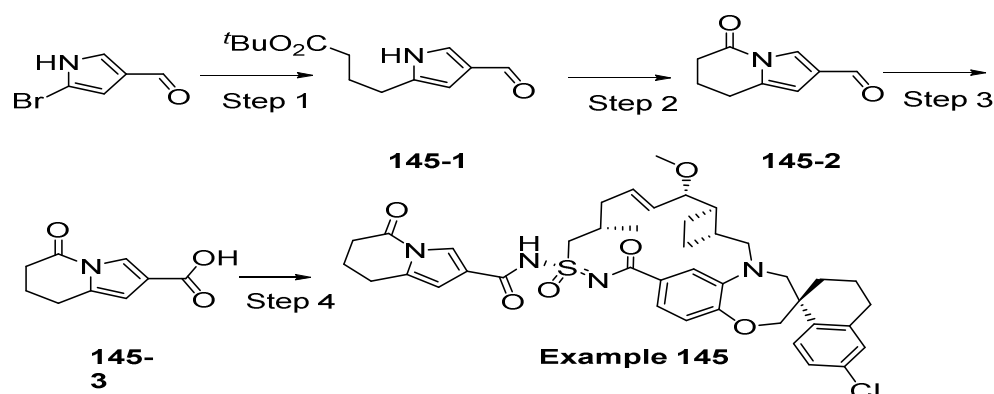
[00433] **Exemplo 143** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 140 usando ácido isocromano-3-carboxílico em vez de ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico. O pico eluído anteriormente de HPLC preparativa de fase reversa foi arbitrariamente atribuído como "R", nenhuma estereoquímica real foi determinada. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10 (dt, $J = 14,5, 6,9$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 15,4, 8,3$ Hz, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H) 4,44 (dd, $J = 9,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,22 - 4,01 (m, 3H), 3,95 (dd, $J = 14,9, 5,0$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,4, 3,0$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18 - 3,02 (m, 3H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,56 - 2,40 (m, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,00 - 1,71 (m, 7H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{42}H_{48}ClN_3O_6S$: 758,37; encontrado: 758,07.

Exemplo 144



[00434] **Exemplo 109** (350 mg, 0,59 mmol) foi dissolvido em DCM (5,9 mL) em temperatura ambiente, trietilamina (0,24 g, 2,34 mmol) foi adicionada seguida por isocianatociclopropano (107 mg, 1,3 mmol) em DCM (1 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas antes da reação ser concentrada removendo DCM, o resíduo resultante foi novamente dissolvido em EtOAc (30 mL), e lavado com HCl a 1 N (15 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ saturado (15 mL), salmoura (15 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada, novamente dissolvida em DCM, misturada com sílica-gel, concentrada até a secura e purificada por combiflash duas vezes (12 g de sílica-gel, 0 a 10% de DCM/NH₃ a 2,0N em MeOH, carregamento seco). As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer **Exemplo 144**. ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,05 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 11,9 Hz, 3H), 3,85 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 3,39 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 15,0, 9,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,40 (m, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 3H), 1,51 - 1,34 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,56 - 0,48 (m, 2H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₅ClN₄O₅S: 681,28; encontrado: 680,81.

Exemplo 145



[00435] **Etapa 1:** *tert*-Butil but-3-enoato (1,40 mL, 5,75 mmol) foi adicionado durante 2 minutos por meio de seringa a uma solução de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano agitada (0,5 M em tetra-hidrofurano, 17,2 mL, 9 mmol) a 0 °C, e a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 4,5 horas, 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,00 g, 5,75 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (210 mg, 0,287 mmol), carbonato de potássio (1,59 g, 11,5 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (30 mL) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi aquecida para 75 °C. Após 50 minutos, a mistura de reação foi aquecida para 100 °C. Após 23 horas, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e dietil éter (400 mL) e solução de cloreto de amônio aquosa saturada (50 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com água (2 × 350 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 80% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **145-1**.

[00436] **Etapa 2:** Solução de hidróxido de lítio aquosa (2,0 M, 11,0 mL, 22 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução vigorosamente agitada de **145-1** (517 mg, 2,18 mmol) em tetra-hidrofurano (17 mL), água (5,0 mL) e metanol (5,0 mL) em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura resultante foi aquecida para 70 °C. Após 3,5 horas, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 20 mL) e acetato de

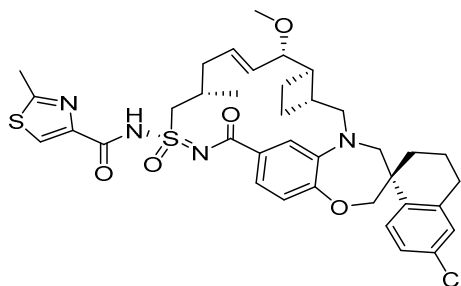
etila (100 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com uma mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 2 × 80 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (24 mL) e *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL), 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,27 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Após 2 minutos, cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (774 mg, 4,36 mmol) foi adicionado. Após 14 horas, dietil éter (120 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de cloreto de hidrogênio aquosa (0,05 M, 100 mL) e água (100 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 80% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **145-2**.

[00437] **Etapas 3:** uma mistura de solução de cloreto de sódio aquosa (2,0 M, 469 mL, 0,94 mmol) e mono-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (120 mg, 0,868 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma mistura vigorosamente agitada de **145-2** (22 mg, 0,14 mmol) e 2-metil-2-butenol (143 mL, 1,35 mmol) em *tert*-butanol (0,4 mL) em temperatura ambiente. Após 16,5 horas, solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 20 mL) e acetato de etila (100 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com uma mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 2 × 80 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **145-3**.

[00438] **Etapas 4:** Preparação de **Exemplo 145:** **Exemplo 145** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando **145-3** e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* =

15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 3H), 3,40 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,96 - 1,22 (m, 23H), 1,13 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{41}H_{48}ClN_4O_6S$: 759,3 (M+H); encontrado: 759,0 (M+H).

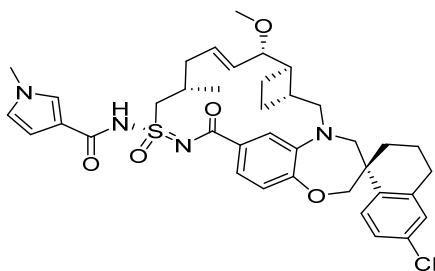
Exemplo 146



[00439] **Exemplo 146** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**.

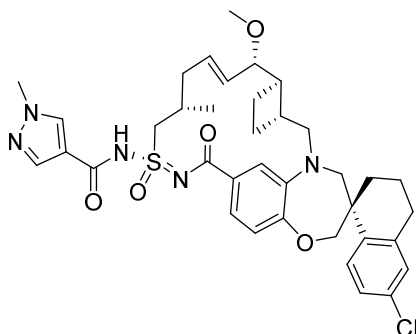
1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,04 (dt, $J = 14,4, 6,8$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 15,0, 6,4$ Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 15,0, 5,7$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 8,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,3, 10,0$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,53 - 2,35 (m, 3H), 2,24 (tt, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 1H), 2,11 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,79 (dt, $J = 20,3, 8,5$ Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $H+C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,248; encontrado: 723,221.

Exemplo 147



[00440] **Exemplo 147** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 1H), 6,16 - 6,00 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 16,1, 5,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,85 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,10 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{H}+\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 705,288; encontrado: 705,295.

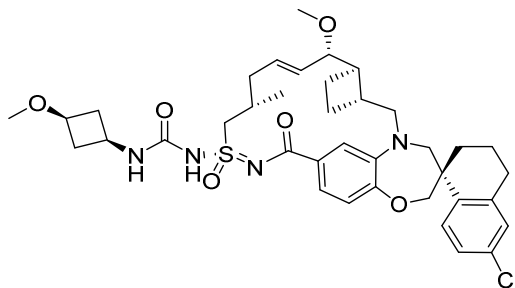
Exemplo 148



[00441] **Exemplo 148** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,01 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,80 (s, 1H), 2,60 (s, 0H), 2,43 (s, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $\text{H}+\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 706,28;

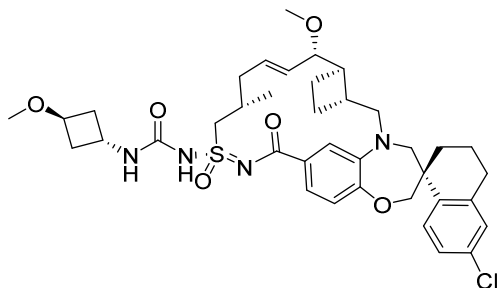
encontrado: 706,27.

Exemplo 149



[00442] **Exemplo 149** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e cloridrato de *cis*-3-metoxiciclobutan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,05 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H) 3,88 - 3,61 (m, 4H), 3,44 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,16 (m, 7H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para C₃₈H₅₀ClN₄O₆S: 725,3 (M+H); encontrado: 724,8 (M+H).

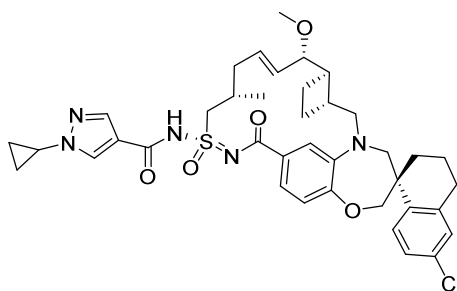
Exemplo 150



[00443] **Exemplo 150** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e cloridrato de *trans*-3-metoxiciclobutan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,16 - 6,02 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* = 15,5, 8,3 Hz, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H) 3,88 - 3,61 (m,

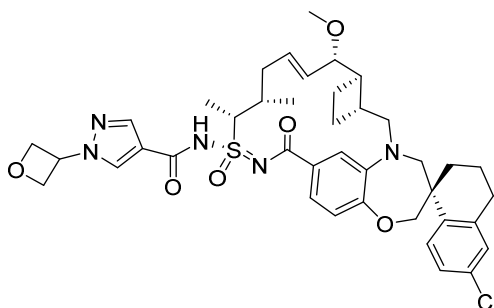
4H), 3,44 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,16 (m, 7H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); encontrado: 724,5 (M+H).

Exemplo 151



[00444] **Exemplo 151** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,3; encontrado: 732,3.

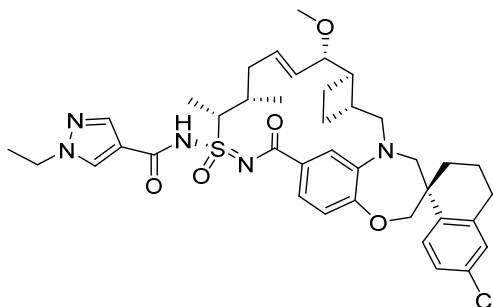
Exemplo 152



[00445] **Exemplo 152** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 110**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,16 - 6,09 (m, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,84 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,37 -

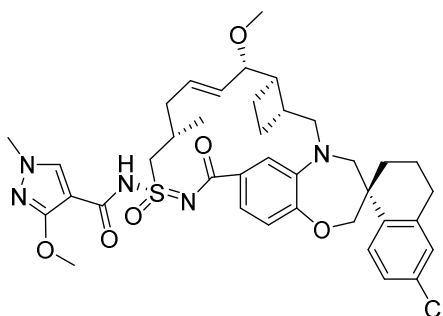
3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,47 - 1,68 (m, 10H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,3; encontrado: 762,1.

Exemplo 153



[00446] **Exemplo 153** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico em vez de ácido 3-metoxipropiônico e **Exemplo 110**. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,15 - 6,08 (m, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,6, 8,8$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,50 - 1,71 (m, 10H), 1,52 - 1,44 (m, 7H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $H+C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; encontrado: 734,2.

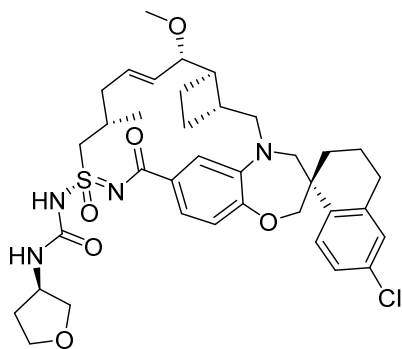
Exemplo 154



[00447] **Exemplo 154** foi sintetizado da mesma maneira que o

Exemplo 18 usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. **Exemplo 109** (620 mg, 1,04 mmol) foi dissolvido em diclorometano (12 mL). Ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (324 mg, 2,08 mmol, 2 equiv.) e cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (400 mg, 2,08 mmol, 2 equiv.) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente antes de DMAP (253 mg, 2,08 mmol, 2 equiv.) ser adicionado em uma única porção. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e o progresso da reação foi monitorado por LCMS. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer **Exemplo 154**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,20 - 6,05 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 15,5, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,72 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,51 (d, *J* = 26,7 Hz, 2H), 2,24 (dd, *J* = 10,9, 6,0 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,02 - 1,70 (m, 4H), 1,54 - 1,40 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₆S: 735,28; encontrado: 735,94.

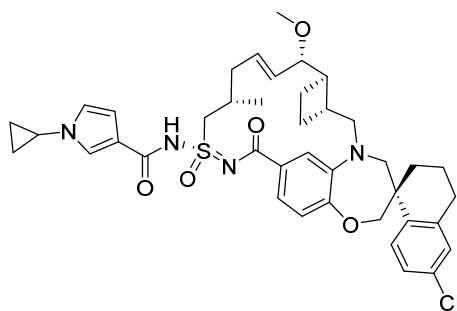
Exemplo 155



[00448] **Exemplo 155** foi sintetizado da mesma maneira que o

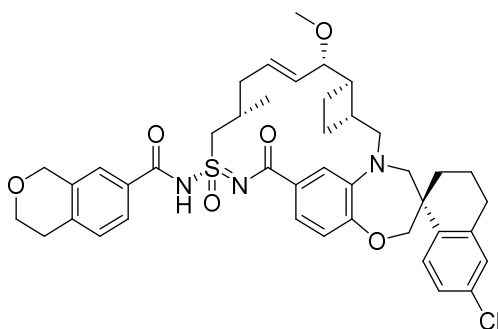
Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e (3R)-tetra-hidrofuran-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10 - 5,98 (m, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,96 - 3,75 (m, 6H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,1, 10,2$ Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,55 - 2,37 (m, 3H), 2,32 - 2,07 (m, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 8H), 1,43 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$, Calculado: 711,29; encontrado: 710,79.

Exemplo 156



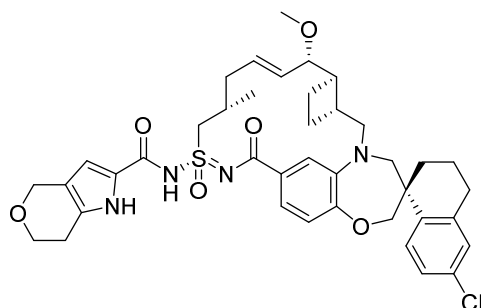
[00449] Exemplo **156** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18**, usando Exemplo **109** em vez de Exemplo **5**, e ácido 1-ciclopropil-1H-pirrol-3-carboxílico foi usado em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,61 (dd, $J = 3,0, 1,8$ Hz, 1H), 6,11 (dt, $J = 14,5, 6,8$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,14 - 3,94 (m, 3H), 3,87 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,0, 9,4$ Hz, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 3H), 2,32 - 2,06 (m, 3H), 1,94 (d, $J = 11,6$ Hz, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 3H), 1,45 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,08 - 0,93 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 731,35; encontrado: 729,83.

Exemplo 157



[00450] **Exemplo 157** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido 3,4-di-hidro-1H-2-benzopirano-7-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,92 (dt, $J = 14,2, 6,5$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 15,3, 8,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,33 (dd, $J = 15,3, 5,6$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,84 - 3,64 (m, 3H), 3,26 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,3, 10,4$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,84 - 2,65 (m, 3H), 2,50 - 2,21 (m, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 758,33; encontrado: 758,0.

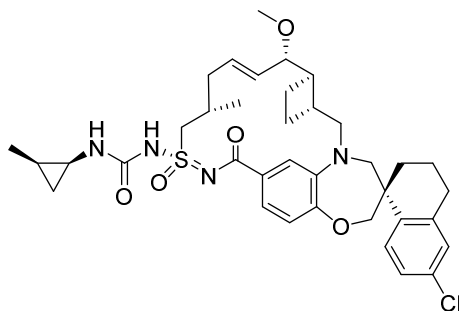
Exemplo 158



[00451] **Exemplo 158** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido 1,4,6,7-tetra-hidropirano[4,3-b]pirrol-2-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 9,87 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (s,

1H), 5,98 (dt, $J = 13,9, 6,5$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 4,13 (dd, $J = 15,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 3H), 3,66 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,3, 10,1$ Hz, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 3H), 2,52 (dd, $J = 11,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,40 (dt, $J = 16,5, 6,2$ Hz, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 3H), 1,81 - 1,62 (m, 3H), 1,37 (dt, $J = 15,1, 7,8$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₄₇ClN₄O₆S: 747,30; encontrado: 747,0.

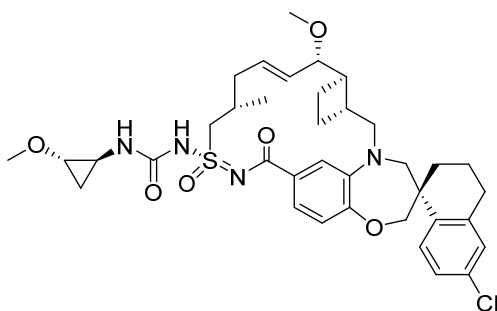
Exemplo 159



[00452] **Exemplo 109** (11 mg, 0,018 mmol), ácido (1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (0,014 mL, 0,147 mmol), difenil fosforil azida (0,032 mL, 0,147 mmol) e trimetilamina (0,028 mL, 0,202 mmol) foram suspensos em MeCN (2 mL). A mistura de reação foi aquecida para 50 °C durante a noite, em seguida resfriada para a temperatura ambiente. *i*-PrOAc (10 mL) e NH₄Cl saturado (8 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 10 minutos. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com *i*-PrOAc. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas duas vezes com água, em seguida secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (50% de EtOAc/Hex a 40% de MeOH/EtOAc) para fornecer **Exemplo 159** (6 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 4H), 3,69 (d, J

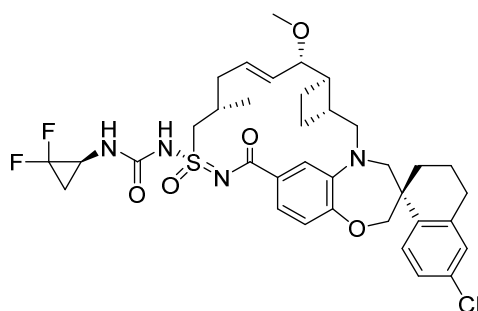
= 32,3 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (td, J = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,09 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 5H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,41 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,06 (dd, J = 18,0, 10,9 Hz, 14H), 0,89 (ddd, J = 15,2, 8,9, 4,2 Hz, 6H), 0,15 - 0,06 (m, 4H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); encontrado: 695,2 (M+H).

Exemplo 160



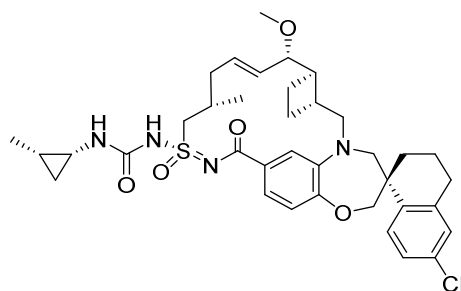
[00453] **Exemplo 160** foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros da mesma maneira como **Exemplo 364**, usando **Exemplo 109** e ácido rac-(1S*,2S*)-2-metoxiciclopropano-1-carboxílico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; encontrado: 710,68. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,72 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,04 (m, 3H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,10 - 5,92 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,71 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,55 - 2,28 (m, 3H), 2,26 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 7H), 1,41 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 - 0,97 (m, 1H), 0,86 - 0,76 (m, 1H).

Exemplo 161



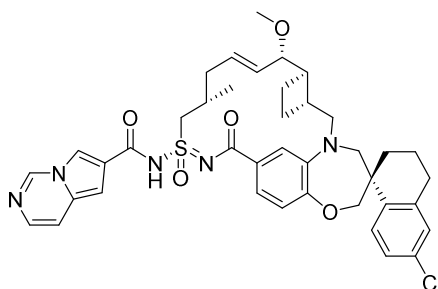
[00454] **Exemplo 161** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **364**, usando **Exemplo 109** ácido e (1R)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₃ClF₂N₄O₅S: 717,2684; encontrado: 716,58. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 5,98 (dd, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,59 (m, 4H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,64 (m, 2H), 2,56 - 2,25 (m, 3H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,52 - 1,34 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Exemplo 162



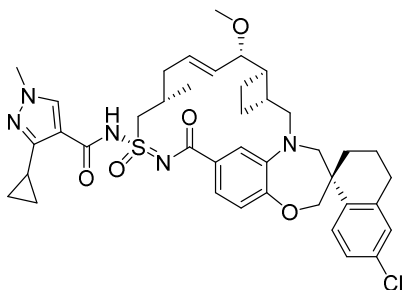
[00455] **Exemplo 162** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **159** usando ácido (1R,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (0,014 mL, 0,147 mmol), difenil fosforil azida, trietilamina e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+: calculada para C₃₇H₄₇ClN₄O₅S: 695,3 (M+H); encontrado: 695,2 (M+H).

Exemplo 163



[00456] **Exemplo 163** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido pirrolo[1,2-c]pirimidina-6-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,03 - 5,90 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,79 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,30 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 3H), 2,52 - 2,27 (m, 4H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,39 (dt, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 2H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 742,28; encontrado: 742,0.

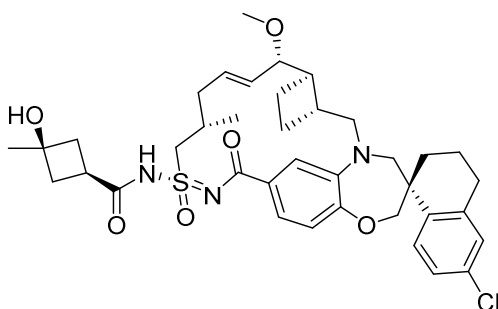
Exemplo 164



[00457] **Exemplo 164** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,19 - 6,05 (m, 1H), 5,66 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (s, 5H),

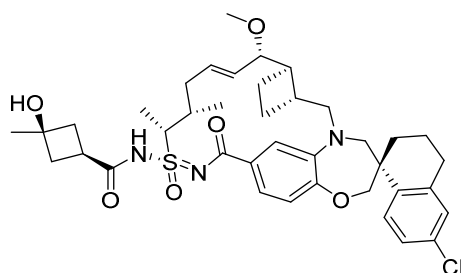
3,65 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,90 - 2,62 (m, 3H), 2,52 (d, $J = 39,0$ Hz, 3H), 2,28 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,01 - 0,79 (m, 5H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{48}ClN_5O_5S$: 746,3; encontrado: 746,0.

Exemplo 165



[00458] **Exemplo 165** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **Exemplo 109** e ácido cis-3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 3H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,14 (dt, $J = 14,6, 7,0$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 14,8, 7,0$ Hz, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 3H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,58 - 2,23 (m, 8H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,72 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,30; encontrado: 710,05.

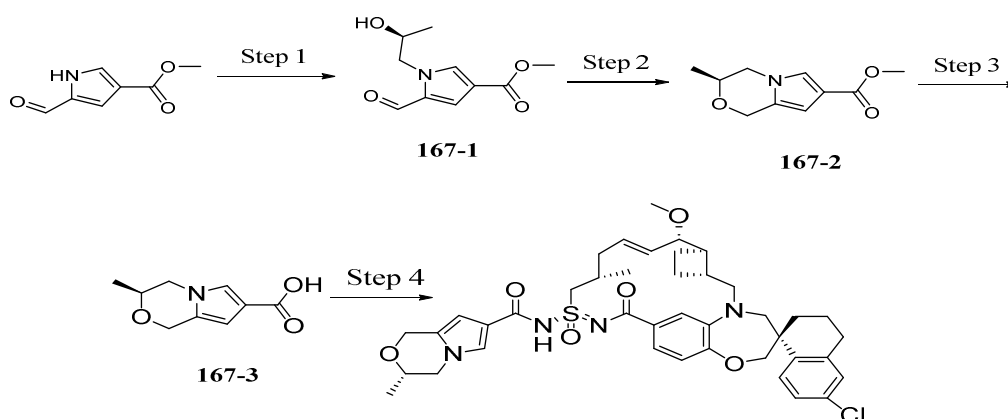
Exemplo 166



[00459] **Exemplo 166** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **Exemplo 110** e ácido cis-3-hidróxi-3-metil-

ciclobutanocarboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 - 5,92 (m, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,50 - 2,20 (m, 9H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 7H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,14 - 1,05 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: 724,31; encontrado: 723,99.

Exemplo 167



[00460] **Etapa 1:** uma mistura vigorosamente agitada de metil 5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato (500 mg, 3,27 mmol), (S)-2-metiloxirano (458 μL , 6,53 mmol) e carbonato de césio (2,13 g, 6,53 mmol) em acetonitrila (6,0 mL) e metanol (2,0 mL) foi aquecida para 60 °C. Após 45 minutos, a mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, e acetato de etila (60 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com uma mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 40 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 70% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **167-1**.

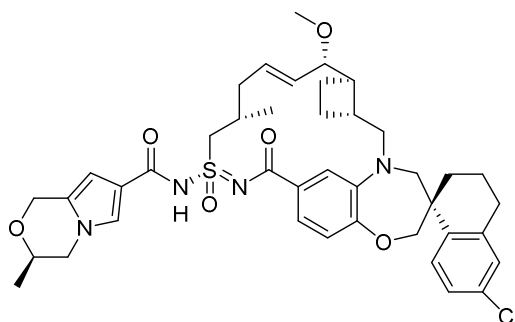
[00461] **Etapa 2:** ácido trifluoroacético (163 μL , 2,13 mmol) foi adicionado por meio de seringa a uma solução agitada de **167-1** (150 mg,

0,710 mmol) em diclorometano (40 mL) em temperatura ambiente a 0°C. Após 2 minutos, trietilsilano (343 µL, 2,15 mmol) foi adicionado por meio de seringa, e a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 45 minutos, trietilamina (1,0 mL) foi adicionada por meio de seringa, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **167-2**.

[00462] **Etapla 3:** Solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 M, 800 µL, 1,6 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agitada de **167-2** (53,6 mg, 0,275 mmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL) e metanol (3,0 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida para 60 °C. Após 3 horas, a mistura resultante foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 1,0 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **167-3**.

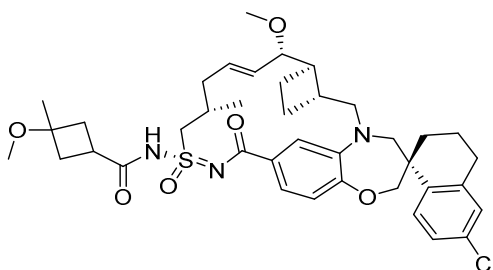
[00463] **Etapla 4:** Preparação de **Exemplo 167**: **Exemplo 167** foi sintetizado de uma maneira similar ao **Exemplo 109** usando **167-3** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,21 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,32 - 5,99 (m, 2H), 5,70 - 5,58 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,23 - 3,59 (m, 9H), 3,43 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,85 - 1,17 (m, 19H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 761,0.

Exemplo 168



[00464] **Exemplo 168** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **167** usando (R)-2-metiloxirano em **Etapa 1** em vez de (S)-2-metiloxirano. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,24 - 6,11 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 15,4, 7,9 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,17 - 3,59 (m, 9H), 3,42 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,84 - 1,15 (m, 19H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 761,0.

Exemplo 169

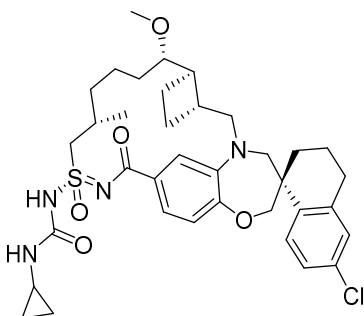


[00465] Preparação de ácido 3-metóxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico: ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico (116 mg, 0,891 mmol) foi dissolvido em DMF (2,0 mL), a solução resultante foi resfriada para 0 °C. A esta mistura agitada foi adicionada dispersão de hidreto de sódio a 55% em óleo mineral (61,4 mg, 1,47 mmol). A mistura recentemente formada foi agitada a 0 °C durante 30 minutos antes de MeI (758 mg, 5,37 mmol) ser adicionado. A reação foi em seguida removida de banho de resfriamento e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi interrompida bruscamente com gelo, dividida entre EtOAc (15,0 mL) e água (5,0 mL). A

camada orgânica foi lavada com salmoura (5,0 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produto cru. O produto cru foi em seguida dissolvido em uma mistura de MeOH (2,0 mL) e THF (2,0 mL), e tratado com NaOH a 1 N (4,45 mL, 4,45 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 1 hora. A reação foi concentrada. O resíduo resultante foi diluído com EtOAc (20,0 mL), acidificado com HCl a 1 N (5,0 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x 5,0 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o composto título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 3,21 (s, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

[00466] **Exemplo 169** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando **Exemplo 109** e ácido 3-metóxi-3-metilciclobutanocarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,96 - 2,70 (m, 3H), 2,54 - 2,24 (m, 6H), 2,22 - 2,05 (m, 4H), 2,00 - 1,72 (m, 7H), 1,39 (s, 4H), 1,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₀ClN₃O₆S: 724,35; encontrado: 724,09.

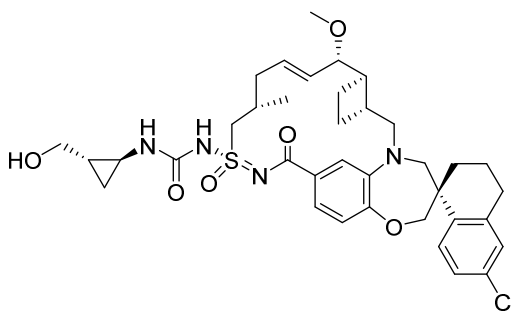
Exemplo 170



[00467] PtO₂ (1,33 mg) foi suspenso em uma solução de **Exemplo 144** (20 mg) em EtOH (5,0 mL), uma gota de TFA da ponta da pipeta

de vidro foi adicionada. A atmosfera foi permutada com hidrogênio (balão). A mistura foi agitada durante 3 horas. A reação foi desgaseificada e inundada com nitrogênio, filtrada através de disco de filtro Nalge-ne PTFE e concentrada. O resíduo resultante foi em seguida dissolvido em DMF (1,2 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson. As frações desejadas foram combinadas e concentradas, retratadas com uma mistura de ACN/H₂O, e secada por congelamento para fornecer **Exemplo 170** (6,30 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 5H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,15 - 1,86 (m, 5H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,29 (m, 7H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,60 - 0,49 (m, 2H). [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₇ClN₄O₅S: 683,30; encontrado: 682,85.

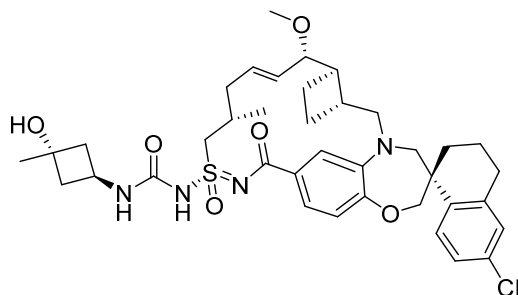
Exemplo 171



[00468] **Exemplo 171** foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros da mesma maneira como **Exemplo 75**, usando **Exemplo 109** e [rac-(1R*,2R*)-2-aminociclopropil]metanol. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₇ClN₄O₆S: 711,2978; encontrado: 710,93. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, *J* = 15,2, 10,2 Hz,

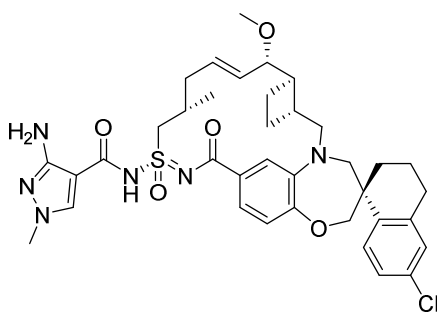
1H), 2,88 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,30 (m, 4H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,24 - 1,16 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,83 - 0,65 (m, 2H).

Exemplo 172



[00469] **Exemplo 172** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e sal de HCl de trans-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol e DIEA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,12 - 6,01 (m, 1H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 3,65 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,63 - 2,36 (m, 5H), 2,33 - 1,74 (m, 13H), 1,45 - 1,35 (m, 4H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31; encontrado: 724,80.

Exemplo 173

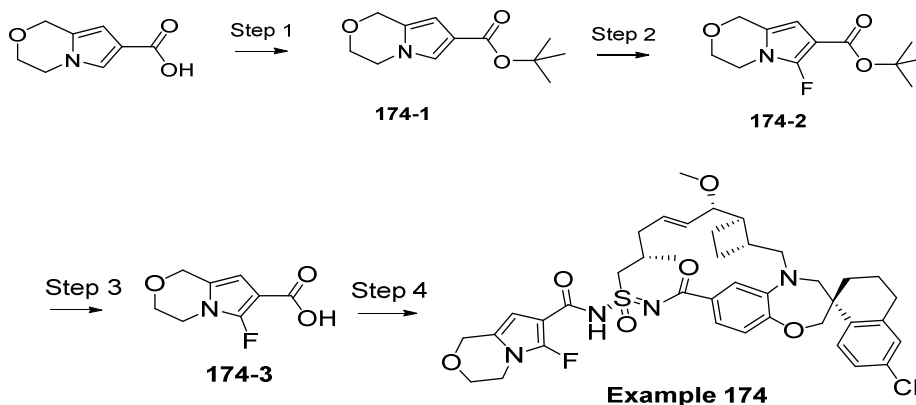


[00470] **Exemplo 173** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **18** usando ácido 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 -

5,88 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,3, 8,8$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 19,5, 8,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,5$ Hz, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 3H), 2,59 - 2,33 (m, 3H), 2,18 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 1,91 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₅ClN₆O₅S: 721,29; encontrado: 721,0.

Exemplo 174

[00471] **Etapla 1:** Preparação de **174-1**: a uma solução de ácido 3,4-di-hidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina-7-carboxílico (1,1 g, 6,9 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (1,3 g, 10,41 mmol) e em seguida DMF (0,5 mL). A temperatura da mistura foi mantida a 0 °C. Após a adição ser concluída, a agitação foi continuada na mesma temperatura durante 60 minutos. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em uma solução de 2-metilpropan-2-ol (1,5 g, 20,8 mmol) em DCM (5 mL) e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a reação ser concluída, o solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **174-1**.



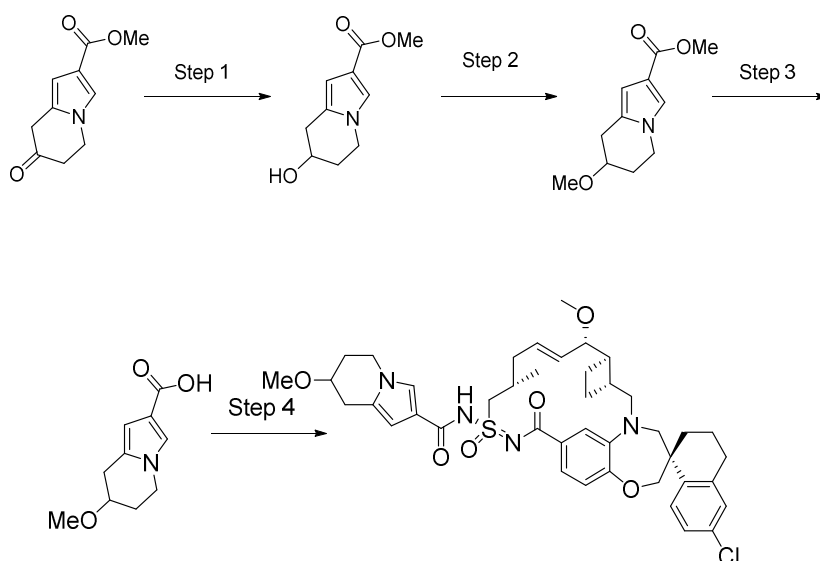
[00472] **Etapla 2:** Preparação de **174-2**: ao **174-1** (0,4 g, 1,79 mmol) em ACN (10 mL) a 0 °C foi adicionado Selectfluor (0,63 g, 1,79 mmol).

A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **174-2**.

[00473] **Etapla 3:** Preparação de **174-3:** ao **174-2** (40 mg, 0,16 mmol) em DMC (4 mL) foi adicionado TFA (2 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada e usada como cru para a etapa seguinte.

[00474] **Etapla 4:** Síntese de **Exemplo 174:** A uma solução agitada de **174-3** (4,6 mg, 0,025 mmol) em DCM (5 mL), HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,1mg, 0,033 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,033 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente e em seguida **Exemplo 109** (10 mg, 0,017 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1 N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir **Exemplo 174**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,06 - 5,89 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 3H), 3,98 - 3,68 (m, 5H), 3,29 (s, 1H), 3,01 (dd, *J* = 15,1, 10,2 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 2,59 - 2,25 (m, 3H), 2,19 - 1,59 (m, 9H), 1,41 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₄₆ClFN₄O₆S: 765,27; encontrado: 765,25.

Exemplo 175



[00475] **Etapa 1:** Metil 7-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato (50 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em MeOH (2,6 mL) e a mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Boro-hidreto de sódio (excesso) foi adicionado em uma porção como um sólido. A reação foi monitorada por TLC. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel para fornecer metil 7-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato.

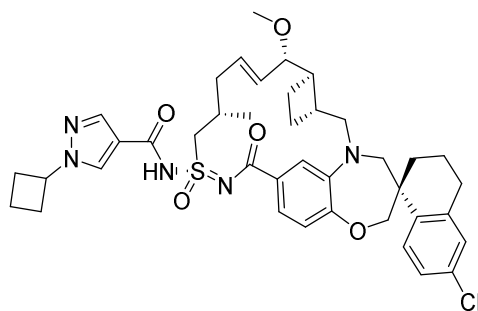
[00476] **Etapa 2:** Metil 7-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato (20 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em DMF e hidreto de sódio (60% de dispersão de óleo, 10 mg) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos antes de iodometano (excesso) ser adicionado por meio de pipeta. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão, a mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl saturado (1x) seguido por salmoura (2x). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00477] **Etapa 3:** Metil 7-metóxi-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato foi dissolvido em 1:1 de mistura de dioxano/NaOH a 1 N. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C durante 1 hora antes de ser

resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com HCl a 1 N e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00478] **Etapa 4: Exemplo 175** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 7-metóxi-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (dt, J = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 4,21 - 3,91 (m, 6H), 3,92 - 3,71 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,05 - 2,68 (m, 5H), 2,56 - 2,26 (m, 5H), 2,13 (m, 4H), 2,01 - 1,79 (m, 3H), 1,80 - 1,61 (m, 3H), 1,39 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 775; encontrado: 774,9.

Exemplo 176



[00479] **Exemplo 176** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **Exemplo 109** e ácido 1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,18 (dt, J = 13,9, 6,4 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,84 (, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 4H), 3,02 (dd, J = 15,1,

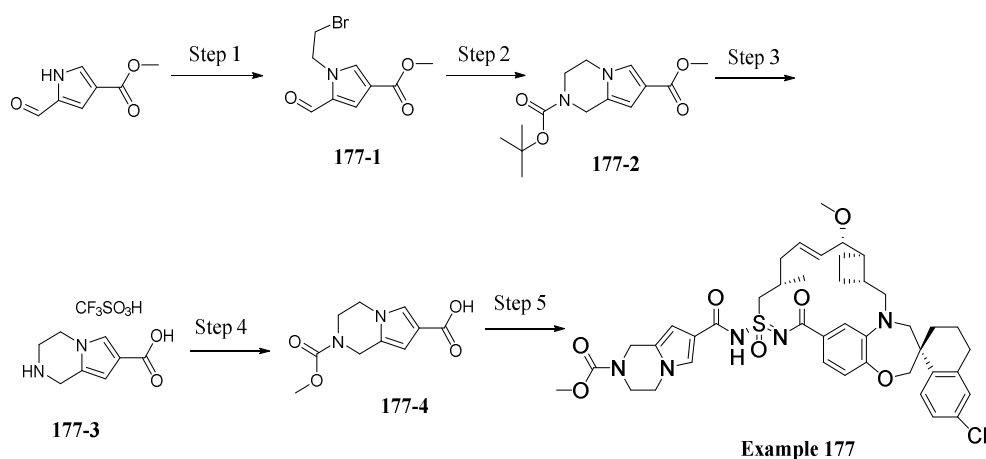
10,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 5H), 2,39 (m, 1H), 2,13 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 5H), 1,85 - 1,64 (m, 3H), 1,43 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{40}H_{49}ClN_5O_5S$: 746,31 (M+H); encontrado: 746,17 (M+H).

Exemplo 177

[00480] **Etapla 1:** uma mistura vigorosamente agitada de metil 5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato (1,50 g, 9,80 mmol), brometo de etileno (10,0 mL, 188 mmol) e carbonato de potássio (1,62 g, 11,8 mmol) em acetonitrila (20,0 mL) foi aquecida para 80 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente e acetato de etila (60 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com uma mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 40 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **177-1**.

[00481] **Etapla 2:** uma mistura vigorosamente agitada de **177-1** (600 mg, 2,31 mmol) e azida de sódio (240 mg, 3,69 mmol) em dimetilsulfóxido (3,0 mL) foi aquecida para 85 °C. Após 45 minutos, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e dietil éter (120 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com água (3 × 100 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL) e agitado em temperatura ambiente. Solução de trimetilfosfina (1,0 M em tetra-hidrofurano, 3,46 mL, 3,5 mmol) foi adicionada por meio de seringa. Após 39 minutos, a mistura resultante foi resfriada para 0 °C. Boro-hidreto de sódio (349 mg, 9,23 mmol) e etanol (20 mL) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 20 minutos, dietil éter (100 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi extraída com uma mis-

tura de água e salmoura (1:1 v:v, 2 × 100 mL). Tetra-hidrofurano (80 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (1,51 g, 6,92 mmol) foram adicionados sequencialmente às camadas aquosas combinadas, vigorosamente agitadas em temperatura ambiente. Após 60 minutos, a camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 × 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **177-2**.



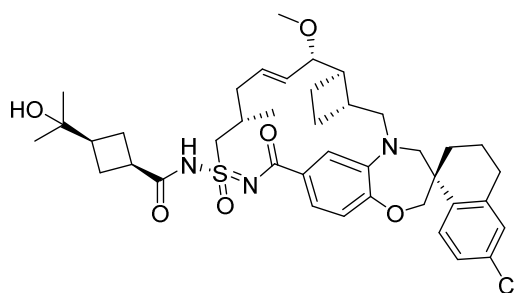
[00482] **Etapla 3:** Solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 M, 1,47 mL, 2,9 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agitada de **177-2** (514 mg, 1,83 mmol) em metanol (2,5 mL) e tetra-hidrofurano (3,0 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida para 70 °C. Após 2 horas, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 5 mL), salmoura (30 mL), e água (10 mL) foram adicionadas sequencialmente. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 × 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em benzeno (30 mL), e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (6 mL) em temperatura ambiente, 2,6-

lutidina (854 μL , 7,33 mmol) foi adicionado por meio de seringa, e a mistura resultante foi agitada. Trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (995 μL , 5,50 mmol) foi adicionado por meio de seringa. Após 10 minutos, metanol (10,0 mL) foi adicionado por meio de seringa. Após 10 minutos, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em benzeno (10 mL). A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer **177-3**.

[00483] **Etapla 4:** Cloroformiato de metila (50,5 μL , 791 μmol) foi adicionado por meio de seringa a uma mistura agitada de **177-3** (50,0 mg, 158 μmol) e trietilamina (353 μL , 2,53 mmol) em diclorometano em temperatura ambiente. Após 10 minutos, ácido trifluoroacético (0,2 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi purificada por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 8% de metanol em diclorometano) para fornecer **177-4**.

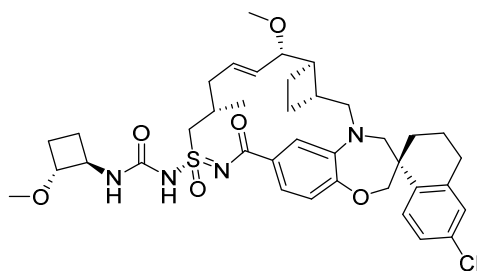
[00484] **Etapla 5:** Preparação de **Exemplo 177**: **Exemplo 177** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **109** usando **177-4** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,21 - 6,07 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,65 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,89 - 1,21 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 804,0.

Exemplo 178



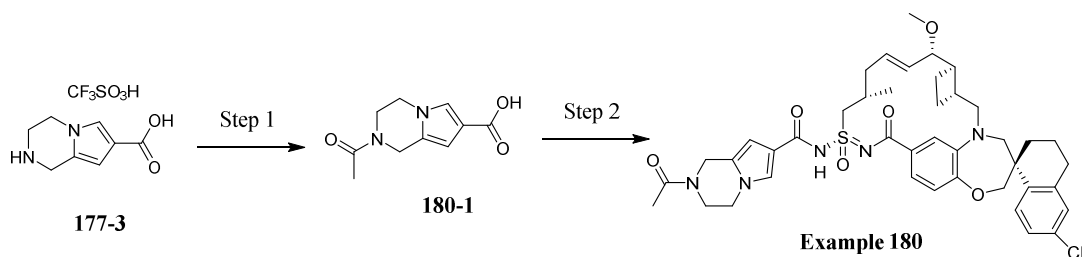
[00485] **Exemplo 178** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **Exemplo 109** e ácido 3-(1-hidróxi-1-metil-etil)ciclobutanocarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 14,9, 5,2 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,72 (m, 7H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,14 - 1,09 (m, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): calculado H⁺ para C₄₀H₅₂ClN₃O₆S: 738,33; encontrado: 738,03.

Exemplo 179



[00486] **Exemplo 179** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e sal de HCl de trans-2-metoxiciclobutanamina e DIEA. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1, 3,6 Hz, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 3H), 3,88 - 3,64 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,56 - 2,33 (m, 3H), 2,25 - 2,02 (m, 6H), 2,02 - 1,71 (m, 7H), 1,59 - 1,36 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): calculado H⁺ para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,31; encontrado: 724,85.

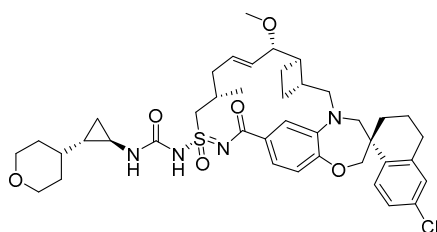
Exemplo 180



[00487] **Etapla 1:** anidrido acético (74,7 μL , 791 μmol) foi adicionado por meio de seringa a uma mistura agitada de **177-3** (50,0 mg, 158 μmol) e trietilamina (353 μL , 2,53 mmol) em diclorometano em temperatura ambiente. Após 10 minutos, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer **180-1**.

[00488] **Etapla 2: Exemplo 180** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **109** usando **180-1** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,19 - 6,06 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 7,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 0,92H), 4,69 (s, 1,08H), 4,34 - 3,60 (m, 10H), 3,44 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,90 - 1,23 (m, 19H), 1,18 - 1,09 (m, 3H). LCMS: 788,0.

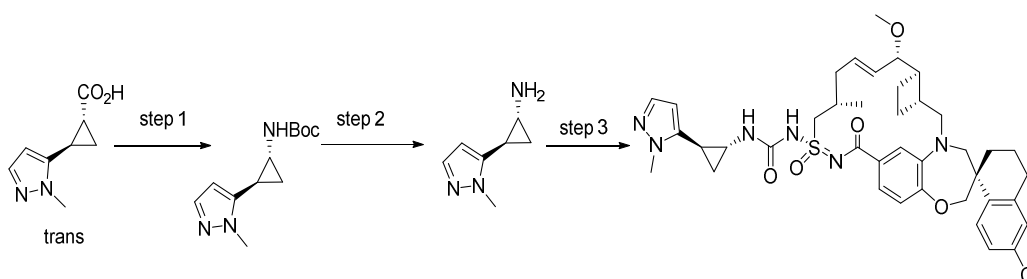
Exemplo 181



[00489] **Exemplo 181** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e sal de HCl de (1R,2S)-2-tetrahidropiran-4-ilciclopropanamina e DIEA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 - 6,00 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3,

8,9 Hz, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 8,9, 3,4$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 4H), 2,28 - 2,07 (m, 3H), 2,01 - 1,72 (m, 8H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,36 (m, 4H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,03 - 0,90 (m, 2H), 0,86 - 0,75 (m, 1H), 0,75 - 0,62 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $C_{41}H_{53}ClN_4O_6S$: 765,34; encontrado: 764,86.

Exemplo 182



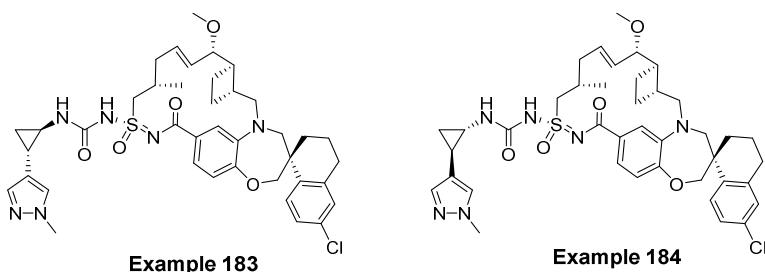
[00490] **Etapa 1:** Preparação de rac-terc-butil ((1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropil)carbamato: A mistura de reação de trans-rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-carboxílico (70 mg, 0,42 mmol), difenil fosforil azida (0,095 mL, 0,44 mmol) e trietilamina (0,065 mL, 0,46 mmol) em tolueno (1,0 mL) foi aquecida a 100 °C durante 2 horas. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e à mistura foi adicionado t-butanol (0,2 mL, 2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/Hexano) para fornecer o produto (25 mg).

[00491] **Etapa 2:** Preparação de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropano-1-amina: A mistura de reação de rac-terc-butil ((1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropil)carbamato (85 mg, 0,36 mmol) em DCM (2,0 mL) e TFA (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após a reação ser finalizada, a mistura de reação foi con-

centrada, e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[00492] **Etapa 3: Preparação de Exemplo 182:** A mistura de reação de **Exemplo 109** (16 mg, 0,027 mmol), carbonato de difenila (36 mg, 0,168 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (13,07 mg, 0,107 mol) em ACN (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 7 horas. À mistura foram adicionados trietilamina (0,19 mL, 1,34 mmol) e rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina (36,7 mg, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (60 a 100% de CAN/H₂O, com 0,1% de TFA) para fornecer o produto (10 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,69 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 1H), 6,19 - 5,94 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 4H), 3,80 (dd, *J* = 22,8, 12,1 Hz, 3H), 3,66 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,3, 9,9 Hz, 1H), 2,81 (q, *J* = 14,8, 11,3 Hz, 3H), 2,50 (d, *J* = 35,6 Hz, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 2,14 - 1,87 (m, 5H), 1,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,56 - 1,18 (m, 5H), 1,23 - 1,03 (m, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₄₉ClN₆O₅S: 761,32; encontrado: 760,53.

Exemplo 183 e Exemplo 184

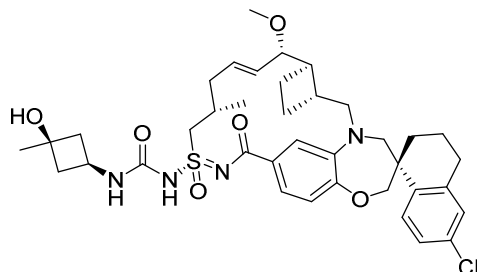


[00493] Exemplo 183 e exemplo 184 foram sintetizados da mesma maneira como **Exemplo 182**, usando rac-(1R,2S)-2-(1-metilpirazol-4-il)ciclopropanamina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. Uma mistura de produto purificado por HPLC foi separada por separação de SFC quiral para fornecer exemplo 183

propan-1-amina (9,6 mg, 0,050 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (6,1 mg, 0,050 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxílico (5,1 mg, 0,033 mmol) em diclorometano (1 mL). Após 5 minutos, **Exemplo 109** (10 mg, 0,016 mmol) foi adicionada. Após 17 horas, a reação foi diluída com acetato de etila (8 mL) e lavada com água (5 mL) e cloreto de amônio saturado (5 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em metanol (2 mL), e boro-hidreto de sódio (1,0 mg, 0,024 mmol) foi adicionado. Após 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila (8 mL) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e cloreto de amônio saturado (5 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida (0 a 100% de acetato de etila / hexanos seguidos por 20% de inundação de metanol / acetato de etila). As frações limpas contendo o produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado com acetonitrila. O resíduo foi apreendido em acetonitrila (2 mL) e água (2 mL). A solução foi submetida à liofilização fornecendo **Exemplo 185**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,16 (dt, J = 13,9, 6,5 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,96 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,04 (dd, J = 15,1, 9,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,12 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 24,2, 17,1, 9,1 Hz, 3H), 1,51 - 1,35 (m, 1H), 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS-ESI+: calculada para

$C_{39}H_{48}ClN_4O_6S$: 735,29 (M+H); encontrado: 735,07 (M+H).

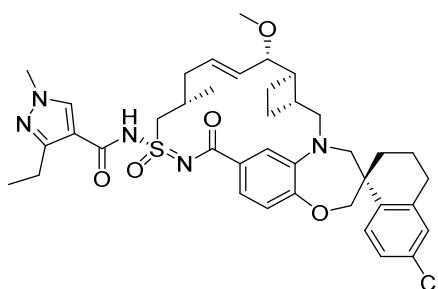
Exemplo 186



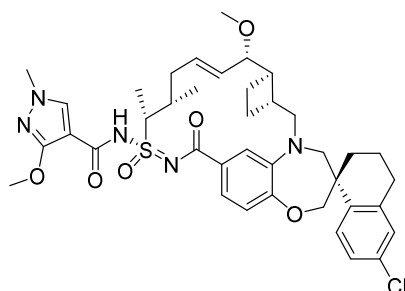
[00497] **Exemplo 186** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e cis-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol e DIEA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 - 5,97 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 4H), 3,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 5H), 2,23 - 1,90 (m, 9H), 1,81 - 1,70 (m, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31, encontrado: 724,78.

Exemplo 187

[00498] **Exemplo 187** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,11 (dt, J = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 2,80 (tdd, J = 22,6, 15,1, 8,6 Hz, 5H), 2,47 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,90 (d, J = 47,6 Hz, 4H), 1,38 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,26 - 1,10 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3; encontrado: 734,0.



Exemplo 188

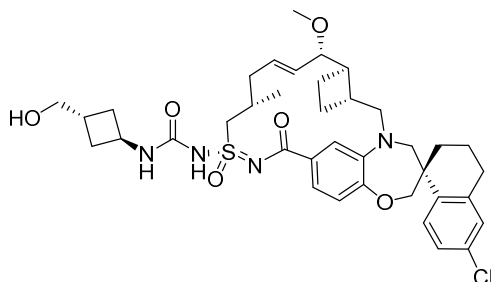


[00499] **Exemplo 188** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 110**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,52 - 2,06 (m, 6H), 2,05 - 1,70 (m, 6H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 750,3; encontrado: 749,9.

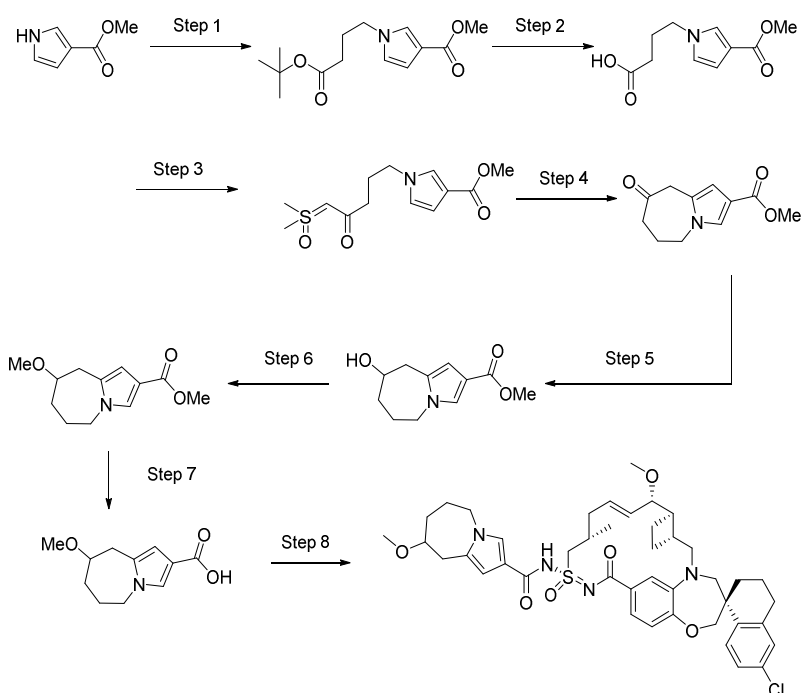
Exemplo 189

[00500] **Exemplo 189** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando *trans*-(3-aminociclobutil)metanol e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,1 Hz, 4H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 3,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,41 (d, J =

14,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 15,2, 10,0$ Hz, 1H), 2,78 (dt, $J = 25,3, 16,7$ Hz, 2H), 2,51 (d, $J = 33,4$ Hz, 3H), 2,40 - 1,65 (m, 9H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,31; encontrado: 724,79.



Exemplo 190



[00501] **Etapa 1:** Metil 1H-pirrol-3-carboxilato (1,0 g, 7,99 mmol) foi dissolvido em DMF (15 mL), e a mistura de reação foi resfriada para 0 °C durante meio de um banho de gelo. Hidreto de sódio (480 mg, 60 % de dispersão de óleo, 12 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado porção a porção. A mistura de reação foi agitada naquela temperatura durante 15 minutos e em seguida aquecida para 55 °C durante uma hora. *tert*-Butil 4-bromobutanoato (2,23 g, 10 mmol, 1,25 equiv.) foi adicionado por meio de seringa. A mistura de reação foi aquecida para 60 °C e o progresso da reação foi monitorado por TLC (1:2 de EtOAc:Hexanos).

Após a conclusão, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água (40 mL), em seguida salmoura (40 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (100% de hexanos → 1:1 de EtOAc:Hexanos) para fornecer metil 1-(4-(terc-butóxi)-4-oxobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato.

[00502] **Etapa 2:** Metil 1-(4-(terc-butóxi)-4-oxobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato (1 g, 3,7 mmol) foi dissolvido em uma solução de 1:3 de ácido trifluoroacético (5 mL) e diclorometano (15 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi azeotropado com tolueno (40 mL) para fornecer ácido 4-(3-(metoxycarbonil)-1H-pirrol-1-il)butanoico (785 mg, 99%).

[00503] **Etapa 3:** A uma suspensão de ácido 4-(3-(metoxycarbonil)-1H-pirrol-1-il)butanoico (900 mg, 4,26 mmol) e HATU (1620 mg, 4,26 mmol, 1 equiv.) em THF (12 mL) foi adicionada trimetilamina (1293 mg, 12,78 mmol, 3 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. Em um vaso separado, uma suspensão de cloreto de trimetilsulfoxônio (1,64 g, 12,78 mmol, 3 equiv.) e terc-butóxido de potássio (1,43 g, 12,78 mmol, 3 equiv.) foi aquecida para 60 °C durante meio de um bloco de metal durante 1,5 horas. O bloco de aquecimento foi em seguida removido e a mistura de reação foi resfriada para 0 °C durante 15 minutos por meio de um banho de gelo. O aduto de HATU foi em seguida adicionado gota a gota por meio de seringa durante 10 minutos, durante o que a mistura de reação tornou-se vermelho escuro. A mistura de reação foi agitada durante mais 1 hora a 0 °C antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (5% de MeOH/DCM) para fornecer metil 1-(5-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno)-4-

oxopentil)-1H-pirrol-3-carboxilato.

[00504] **Etapla 4:** Metil 1-(5-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno)-4-oxopentil)-1H-pirrol-3-carboxilato (315 mg, 1,104 mmol) e dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)irídio (I) (74 mg, 0,11 mmol, 0,1 equiv.) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (25 mL). A mistura de reação foi aspergida com uma corrente atmosférica de argônio durante 10 minutos antes de ser aquecida para 80 °C durante cerca de 10 minutos, durante o que a mistura de reação tornou-se verde. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo cru foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel para fornecer metil 8-oxo-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina-2-carboxilato.

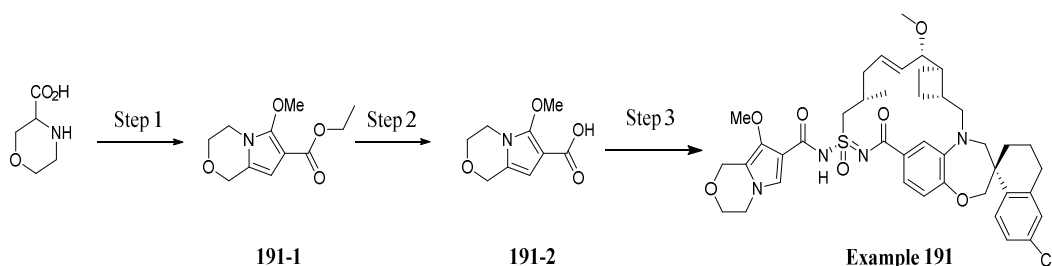
[00505] **Etapla 5:** Metil 8-oxo-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina-2-carboxilato (50 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em MeOH (2,4 mL) e a mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Boro-hidreto de sódio (excesso) foi adicionado em uma porção como um sólido. A reação foi monitorada por TLC. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel para fornecer metil 8-hidróxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina-2-carboxilato.

[00506] **Etapla 6:** 8-Hidróxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina-2-carboxilato (23 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em DMF e hidreto de sódio (60% de dispersão de óleo, 10 mg) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos antes de iodometano (excesso) ser adicionado por meio de pipeta. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão, a mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl saturado (1x) seguido por salmoura (2x). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00507] **Etapla 7:** Metil 8-metóxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrólo[1,2-a]azepina-2-carboxilato foi dissolvido em 1:1 de mistura de dioxano/NaOH a 1 N. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C durante 1 hora antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com HCl a 1 N e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00508] **Etapla 8: Exemplo 190** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 8-metóxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirrólo[1,2-a]azepina-2-carboxílico e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₃H₅₃ClN₄O₆S: 789,3, encontrado: 789,2.

Exemplo 191



[00509] **Etapla 1:** Etil propiolato (421 µL, 4,16 mmol) foi adicionado durante 2 minutos por meio de seringa a uma mistura agitada de ácido morfolina-3-carboxílico (545 mg, 4,16 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (2,17 mL, 12,5 mmol) em tetra-hidrofurano (24 mL) e etanol (16 mL) em temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado azeotropicamente por concentração sob pressão reduzida de tolueno (2 × 20 mL). O resíduo foi dissolvido em diclorometano (77 mL). 4-(Dimetilamino)piridina (254 mg, 2,08 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,59 mL, 9,14 mmol) e trifenilfosfina (1,28 g, 4,86 mmol) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi agitada e resfriada para 0 °C. Iodo (1,21 g, 4,78 mmol) foi adicionado. Após 5 minutos, a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 33

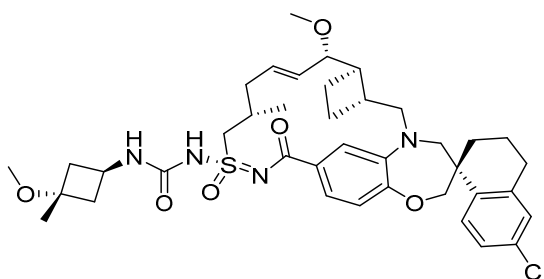
minutos, a mistura resultante foi aquecida para 50 °C. Após 1 hora, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e acetato de etila (250 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de cloreto de hidrogênio aquosa (200 mL) e salmoura (150 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetona (30 mL), carbonato de cézio (5,42 g, 16,6 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Sulfato de metila (1,97 mL, 20,8 mmol) foi adicionado por meio de seringa. Após 1 hora, a mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi extraída com diclorometano (75 mL). Sílica-gel (12 g) foi adicionada aos filtrados combinados, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (0 a 35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **191-1**.

[00510] **Etapla 2:** Solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 M, 5,22 mL, 10 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agitada de **191-1** (338,3 mg, 1,50 mmol) em metanol (1,5 mL) e tetra-hidrofurano (1,5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida para 70 °C. Após 1 hora, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 6 mL) e salmoura (20 mL) foram adicionadas sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (2 × 30 mL) e acetato de etila (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer **191-2**.

[00511] **Etapla 3: Exemplo 191** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **109** usando **191-2** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-

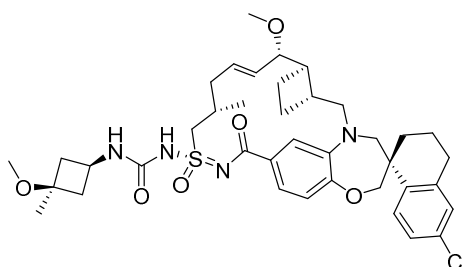
piran-4-il)óxi)acético. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,19 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,21 - 3,57 (m, 10H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,1, 11,0 Hz, 1H), 3,02 - 1,39 (m, 16H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 777,0.

Exemplo 192



[00512] **Exemplo 192** foi preparado na mesma sequência como **Exemplo 225** exceto na **Etapa 1** que sal de HCl de trans-3-amino-1-metil-ciclobutanol foi usado. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 - 6,01 (m, 1H), 5,70 - 5,59 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 5H), 2,26 - 1,77 (m, 12H), 1,44 - 1,38 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,36; encontrado: 738,74.

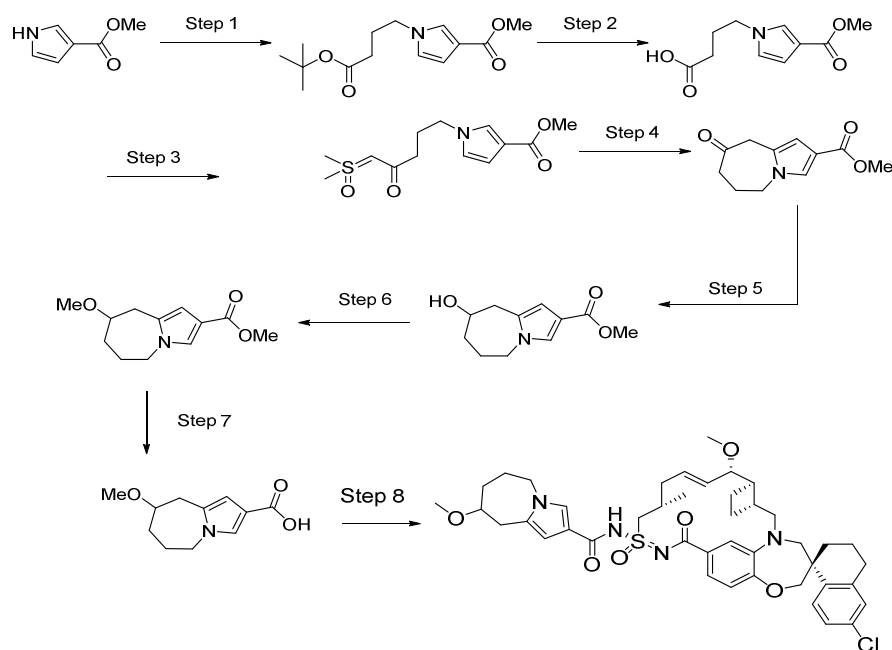
Exemplo 193



[00513] **Exemplo 193** foi preparado na mesma sequência como

Exemplo 225 exceto na **Etapa 2** que iodometano foi usado no lugar de iodoetano. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 15,2, 7,5$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,3, 8,9$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 15,0, 6,5$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,2, 10,1$ Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,32 (m, 5H), 2,26 - 1,91 (m, 9H), 1,80 (dt, $J = 17,1, 9,2$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,36; encontrado: 738,79.

Exemplo 194



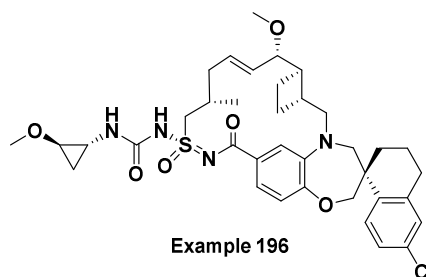
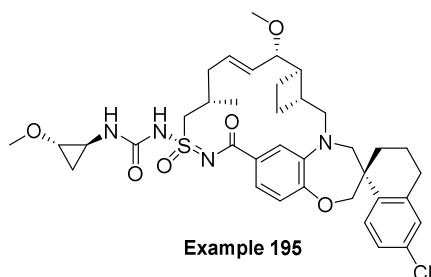
[00514] **Etapa 1:** ácido 3-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,704 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL) e hidreto de sódio (60% de dispersão, 84 mg, 2,1 mmol, 3 equiv.) foi adicionado em uma porção. Iodoetano (2,1 mmol, 328 mg, 3 equiv.) foi adicionado por meio de pipeta. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C até TLC indicar a completa consumação de material de partida. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com NH_4Cl saturado (3 mL), em seguida diluída com EtOAc (10 mL). A camada orgânica foi lavada

com NaHCO_3 saturado (10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna para fornecer etil 3-etóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato.

[00515] **Etapla 2:** etil 3-etóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (20 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de 1,2-dioxano (1 mL) e solução de NaOH a 1 N (1 mL). A mistura de reação foi aquecida para 80 °C durante 4 horas (reação monitorada por TLC e LCMS). A mistura de reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente e interrompida bruscamente com HCl a 1 M (1,5 mL), em seguida diluída com EtOAc (5 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 3-etóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que foi usado sem outra purificação.

[00516] **Etapla 3: Exemplo 194** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-etóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 750,3; encontrado: 750,1.

Exemplo 195 e Exemplo 196



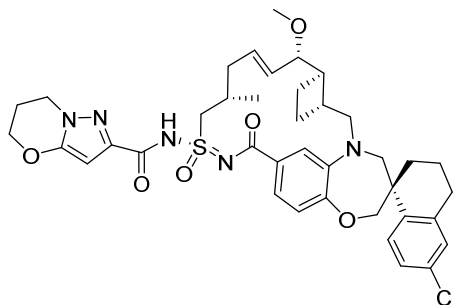
[00517] **Exemplo 195 e Exemplo 196** foram purificados de **Exemplo 160** por separação de SFC quiral e a estereoquímica é atribuída tentativamente.

[00518] **Exemplo 195:** ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 -

6,95 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,10 - 6,01 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,04 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,48 (ddd, $J = 34,7, 22,9, 8,1$ Hz, 3H), 2,17 (ddd, $J = 33,0, 21,9, 10,5$ Hz, 3H), 1,97 (d, $J = 14,6$ Hz, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,43 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,02 (ddd, $J = 8,9, 6,8, 3,8$ Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; encontrado: 710,76.

[00519] **Exemplo 196:** 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,11 - 6,02 (m, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,0$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 14,6, 6,4$ Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,91 - 3,74 (m, 3H), 3,67 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,51 (d, $J = 20,7$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 15,4$ Hz, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,78 (tt, $J = 16,9, 9,3$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 (ddd, $J = 8,8, 6,7, 3,8$ Hz, 1H), 0,85 - 0,78 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; encontrado: 710,92.

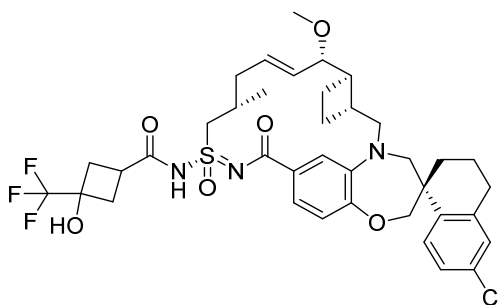
Exemplo 197



[00520] Exemplo **197** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18**, usando **Exemplo 109** em vez de **Exemplo 5** e ácido 6,7-di-hidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxílico foi usado em vez de ácido 3-metoxipropiônico. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77

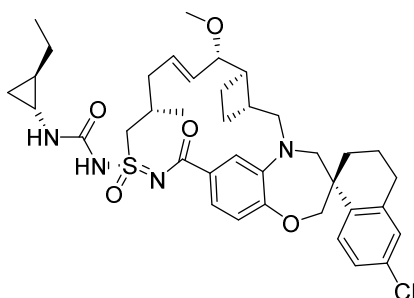
(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,3$, 8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,29 (dt, $J = 13,4$, 6,6 Hz, 2H), 4,15 - 3,95 (m, 3H), 3,90 - 3,69 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,09 (dd, $J = 15,2$, 9,7 Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,28 - 2,08 (m, 3H), 1,95 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H), 1,79 (q, $J = 11,1$, 9,0 Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{46}ClN_5O_6S$: 748,29; encontrado: 746,89.

Exemplo 198



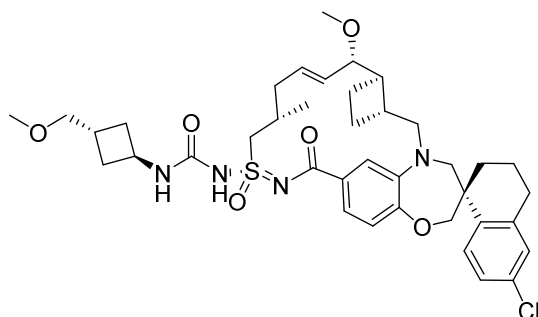
[00521] **Exemplo 198** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxílico e **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4$, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,04 (dt, $J = 14,5$, 6,9 Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4$, 8,3 Hz, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 3H), 3,88 - 3,64 (m, 4H), 3,33 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (dq, $J = 17,7$, 9,3, 8,7 Hz, 2H), 2,87 - 2,66 (m, 4H), 2,46 (dq, $J = 24,9$, 8,8, 7,2 Hz, 4H), 2,06 (s, 4H), 1,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,84 - 1,63 (m, 4H), 1,42 (dt, $J = 14,9$, 7,7 Hz, 1H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{45}ClF_3N_3O_6S$: 764,26; encontrado: 764,09.

Exemplo 199



[00522] **Exemplo 199** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e cloridrato de *trans*-2-etilciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,04 (m, 1H), 5,52 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,03 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,22 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 25,7, 17,3, 9,2 Hz, 3H), 1,40 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2H), 1,23 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 1,12 - 1,06 (m, 3H), 1,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 1H), 0,69 - 0,55 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 709,31 (M+H); encontrado: 709,38 (M+H).

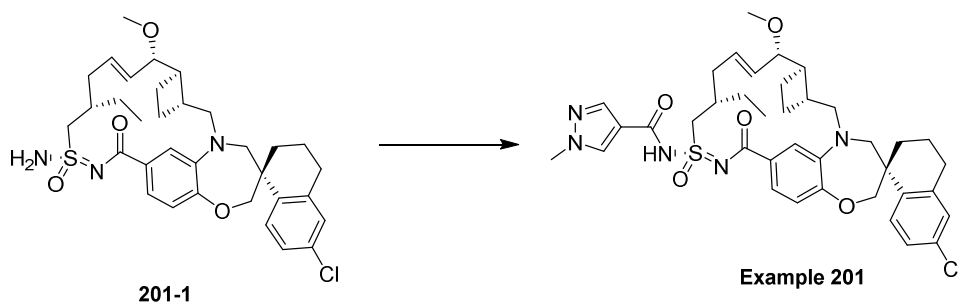
Exemplo 200



[00523] **Exemplo 189** (6,0 mg) foi tratado com hidreto de sódio (75,0 mg, 60% de dispersão em óleo mineral) e iodometano (12 mg, 0,008 mmol, 10 equiv.) em THF em temperatura ambiente. A mistura

de reação foi interrompida bruscamente com água (30 mL) e o todo foi extraído com EtOAc (30 mL). A camada orgânica obtida foi lavada com salmoura (30 mL) e secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob uma pressão reduzida. A mistura crua obtida foi purificada por uma TLC preparativa de sílica-gel (5% de MeOH / DCM, desenvolvidos duas vezes) para fornecer **Exemplo 200**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,08 (m, 4H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,13 - 6,03 (m, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 3,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,00 - 2,10 (m, 19H), 2,00 - 1,64 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₂ClN₄O₆S: 739,32; encontrado: 738,65.

Exemplo 201

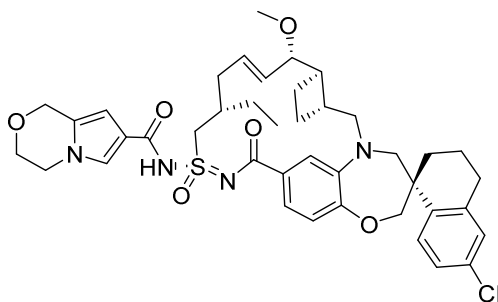


[00524] **Intermediário 201-1** foi preparado de maneira similar para **Exemplo 109- Método 1** usando (2S)-N'-(terc-butildimetilsilil)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonimidamida (preparado de (S)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonamida) em vez de (4S)-5-[S-amino-N-[terc-butil(dimetil)silil]sulfonimidoil]-4-metil-pent-1-eno. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (dt, *J* = 14,8, 7,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,53 (dd, *J* = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 14,5, 3,6 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (dd, *J* = 15,0, 11,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 2H),

2,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,46 (dq, $J = 20,6, 10,6, 9,1$ Hz, 1H), 2,32 (dt, $J = 14,3, 6,9$ Hz, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,74 (dq, $J = 33,7, 9,2, 8,8$ Hz, 2H), 1,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (q, $J = 13,3, 12,9$ Hz, 1H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₃H₄₂ClN₃O₄S: 612,3; encontrado: 612,5.

[00525] **Exemplo 201** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **intermediário 201-1** e ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,17 (ddd, $J = 14,6, 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 5,48 (dd, $J = 15,3, 9,3$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 14,1, 9,3$ Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,95 - 3,86 (m, 4H), 3,82 (dd, $J = 9,4, 3,8$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,00 (dd, $J = 15,2, 10,1$ Hz, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,71 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,49 - 1,27 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para C₃₈H₄₇ClN₅O₅S: 720,19 (M+H); encontrado: 720,31 (M+H).

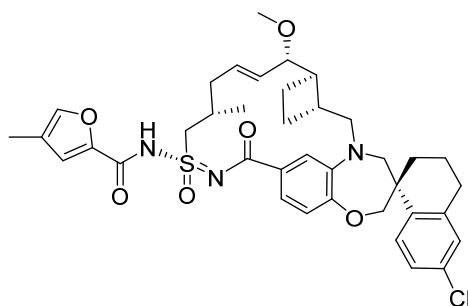
Exemplo 202



[00526] **Exemplo 202** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando **intermediário 201-1** e ácido 3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-7-carboxílico. ¹H 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,61 - 5,49 (m,

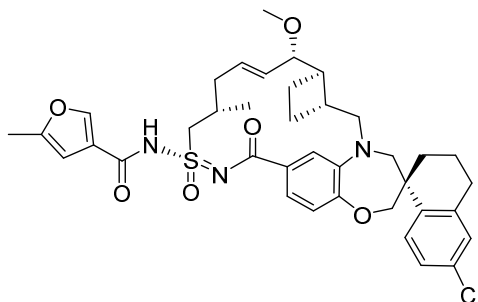
1H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,04 (m, 6H), 3,87 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,04 (dd, $J = 15,1, 9,4$ Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,86 - 1,64 (m, 3H), 1,57 - 1,38 (m, 2H), ,33 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{41}H_{50}ClN_4O_6S$: 761,31 (M+H); encontrado: 761,34 (M+H).

Exemplo 203



[00527] **Exemplo 203** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 18 usando ácido 4-metilfuran-2-carboxílico e **Exemplo 109**.
 1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 14,7, 7,3$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 14,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 15,1, 9,9$ Hz, 1H), 2,93 - 2,67 (m, 2H), 2,61 - 2,36 (m, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 2H), 2,16- 2,07 (m, 3H), 2,08 (s, 3H) 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,46 (dt, $J = 15,2, 7,5$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para $C_{38}H_{45}ClN_3O_6S$: 706,26; encontrado: 705,95.

Exemplo 204



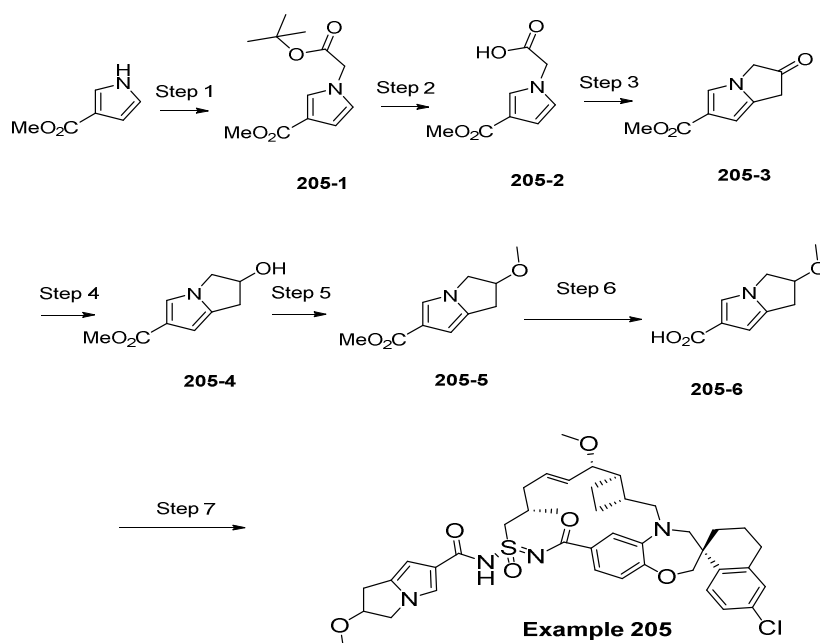
[00528] **Exemplo 204** foi preparado de uma maneira similar ao

Exemplo **18** usando ácido 5-metilfuran-3-carboxílico e **Exemplo 109**.

¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dt, *J* = 8,4, 3,2 Hz, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,06 (dt, *J* = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 15,3 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,38 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 15,3, 9,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 20,3 Hz, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,29 - 2,07 (m, 3H), 2,09 (s, 4H), 2,02 - 1,89 (m, 3H), 1,77 (ddt, *J* = 25,6, 15,2, 7,9 Hz, 3H), 1,45 (dt, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₅ClN₃O₆S: 706,26; encontrado: 706,06.

Exemplo 205

[00529] **Etapa 1:** uma solução de metil 1H-pirrol-3-carboxilato (4,3 g, 0,034 mol) em DMF seco (10 mL) foi adicionada gota a gota, sob atmosfera de nitrogênio, a uma suspensão agitada de NaH a 60 % (dispersão de óleo) (1,6 g, 0,041 mol) em DMF seco (40 mL). A temperatura da mistura foi mantida a 0 °C. Após a adição ser concluída, a agitação foi continuada na mesma temperatura durante 30 minutos. Em seguida, uma solução de *terc*-butil 2-bromoacetato (10,1 g, 0,052 mol) foi adicionada gota a gota e a temperatura foi deixada subir para temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada nesta temperatura durante 48 horas. Em seguida, água foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (coluna de sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc/Hexanos) para fornecer **205-1**.



[00530] **Etapa 2:** a uma solução de **205-1** (7,2 g, 0,30 mol) em DCM (45 mL) foi adicionado TFA (15 mL) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer **205-2**.

[00531] **Etapa 3:** Uma suspensão de **205-2** (4,3 g, 0,023 mol) e HATU (8,9 g, 0,023 mol) em THF (60 mL) foi tratada com TEA (7,2 mL, 0,070 mol) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 16 horas. Separadamente, uma suspensão de terc-butóxido de potássio (7,4 g, 0,066 mol) e cloreto de trimetilsulfoxônio (8,4 g, 0,066 mol) em THF (70 mL) foi aquecida a cerca de 60 °C durante cerca de 2 horas, e em seguida resfriada em um banho de água gelada durante cerca de 15 minutos. A solução de éster ativado foi em seguida adicionada gota a gota a cerca de 0 °C durante um período de cerca de 45 minutos. A mistura de reação foi também agitada durante cerca de 1 hora, após o que a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre DCM e água. Após separar as camadas, a fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, secada

sobre Mg_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado sobre sílica-gel (80 g) usando um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos. Uma solução de ácido ativado e dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)irídio(I) (60 mg) em DCE (80 mL) foi degaseificada. A mistura foi aquecida em temperatura a cerca de 80°C durante cerca de 10 minutos, e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel, 5 a 80% de EtOAc em hexanos para fornecer **205-3**.

[00532] **Etapa 4:** A uma solução agitada de **205-3** (50 mg, 0,27 mmol) em metanol (5 mL) a 0 °C foi adicionado em pequenas porções NaBH_4 (11 mg, 0,27 mmol) e agitado a 0 °C durante 1 hora e diluído com uma solução aquosa de cloreto de amônio a 10%. O solvente orgânico foi removido usando um evaporador. A solução aquosa restante foi submetida a duas extrações com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, em seguida secada sobre sulfato de sódio e em seguida concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, ACN/água 15 a 90% durante 15 minutos com 0,1 % de TFA para fornecer **205-4**.

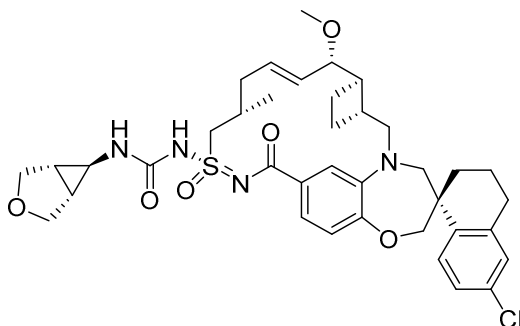
[00533] **Etapa 5:** Preparação de **205-5**: A uma solução agitada de **205-4** (32 mg, 0,17 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NaH a 60% (7 mg, 0,17 mmol) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi submetida a duas extrações com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, em seguida secada sobre sulfato de sódio e em seguida concentrada. O resíduo foi usado na etapa seguinte.

[00534] **Etapa 6:** A uma solução agitada de **205-5** (30 mg, 0,15 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado 1 N de NaOH (1 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação foi adicionado HCl a 1 N (1 mL) e a mistura de reação foi concentrada.

Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer **205-6**.

[00535] **Etapla 7: Exemplo 205** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 174 usando **intermediário 205-6** e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,75 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,00 (dt, $J = 13,6, 6,4$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,57 (dt, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,21 (ddd, $J = 11,9, 5,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 3H), 3,93 - 3,65 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20 - 2,66 (m, 5H), 2,58 - 2,26 (m, 3H), 2,19 - 1,61 (m, 6H), 1,28 (m, 5H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,95 - 0,63 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 761,31; encontrado: 761,59.

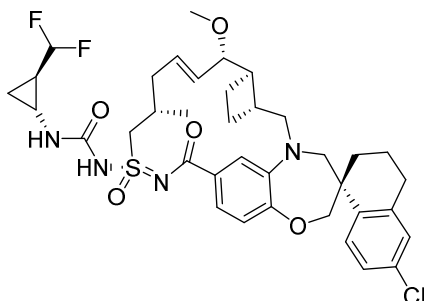
Exemplo 206



[00536] **Exemplo 206** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando (1*R*, 5*S*, 6*R*)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-6-amina e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,2, 8,9$ Hz, 1H), 4,26 (br, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 3H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 28,6$ Hz, 4H), 2,29 - 2,06 (m, 3H), 2,03 - 1,69 (m, 5H), 1,43 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+

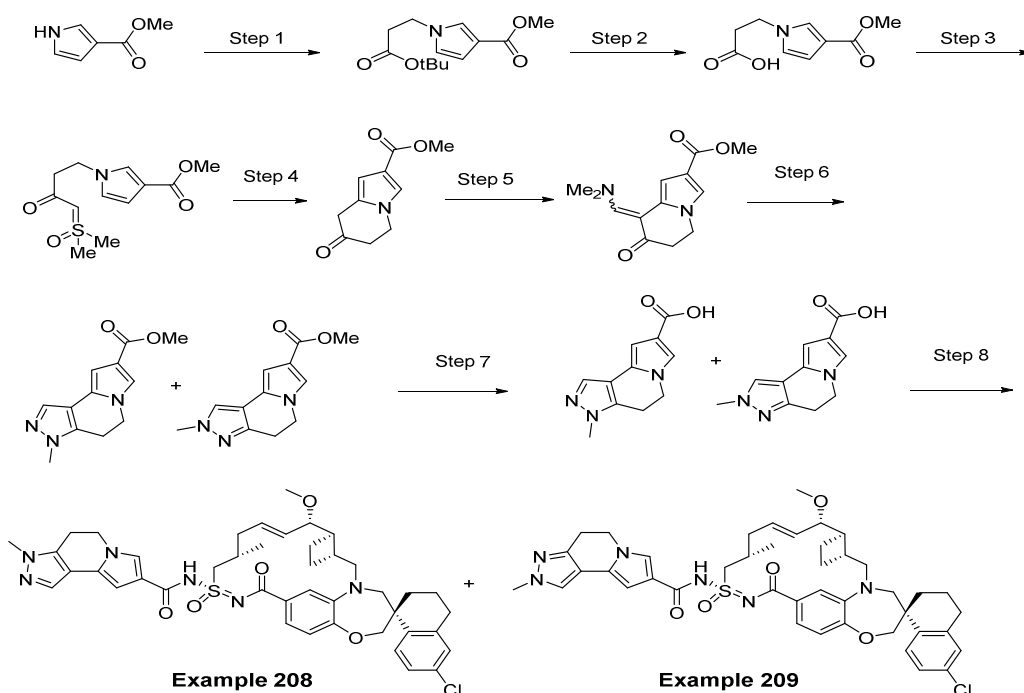
(m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₇ClN₄O₆S: 723,3; encontrado: 722,9.

Exemplo 207



[00537] **Exemplo 207** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e cloridrato de *trans*-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,08 - 5,99 (m, 1H), 5,99 - 5,67 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,08 (dd, *J* = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 22,7, 17,7, 9,6 Hz, 3H), 2,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,28 - 2,04 (m, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,69 - 1,49 (m, 1H), 1,44 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 17,3 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,95 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calculada para C₃₇H₄₆ClF₂N₄O₅S: 731,28 (M+H); encontrado: 731,05 (M+H).

Exemplo 208 e Exemplo 209



[00538] **Etapla 1:** metil 1H-pirrol-3-carboxilato (2,0 g, 15,98 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (30 mL), e *terc*-butil acrilato (2,46 g, 19,18 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado por meio de seringa. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,43 g, 15,98 mmol, 1 equiv.) foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente durante 2 minutos. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C e o progresso da reação foi monitorado por TLC (1:2 de EtOAc:Hexanos). Após a conclusão, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (40 mL) e lavado com cloreto de amônio saturado (40 mL), em seguida salmoura (40 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (100% de hexanos → 1:1 de EtOAc:Hexanos) para fornecer metil 1-(3-(*terc*-butóxi)-3-oxopropil)-1H-pirrol-3-carboxilato (4,05 g, 94%).

[00539] **Etapla 2:** metil 1-(3-(*terc*-butóxi)-3-oxopropil)-1H-pirrol-3-carboxilato (3,8 g, 15 mmol) foi dissolvido em uma solução de 1:3 de ácido trifluoroacético (10 mL) e diclorometano (30 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente

durante 24 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi azeotropado com tolueno (40 mL) para fornecer ácido 3-(3-(metoxycarbonil)-1H-pirrol-1-il)propanoico (2,95 g, 99%).

[00540] **Etapla 3:** A uma suspensão de ácido 3-(3-(metoxycarbonil)-1H-pirrol-1-il)propanoico (2,00 g, 10,14 mmol) e HATU (3,86 g, 10,14 mmol, 1 equiv.) em THF (30 mL) foi adicionada trimetilamina (3,91 g, 30,43 mmol, 3 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. Em um vaso separado, uma suspensão de cloreto de trimetilsulfoxônio (3,91 g, 30,43 mmol, 3 equiv.) e terc-butóxido de potássio (3,41 g, 30,43 mmol, 3 equiv.) foi aquecida para 60 °C durante meio de um bloco de metal durante 1,5 horas. O bloco de aquecimento foi em seguida removido, e a mistura de reação foi resfriada para 0 °C durante 15 minutos por meio de um banho de gelo. O aduto de HATU foi em seguida adicionado gota a gota por meio de seringa durante 10 minutos, durante o que a mistura de reação tornou-se vermelho escuro. A mistura de reação foi agitada durante mais 1 hora a 0 °C antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (5% de MeOH/DCM) para fornecer metil 1-(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno)-3-oxobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato.

[00541] **Etapla 4:** Metil 1-(4-(dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno)-3-oxobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato (150 mg, 0,553 mmol) e dímero de clo-ro(1,5-ciclooctadieno)irídio (I) (37 mg, 0,00553 mmol, 0,1 equiv.) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (15 mL). A mistura de reação foi aspergida com uma corrente atmosférica de argônio durante 10 minutos antes de ser aquecida para 80 °C durante cerca de 10 minutos, durante o que a mistura de reação tornou-se verde. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo cru foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel para fornecer metil 7-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato.

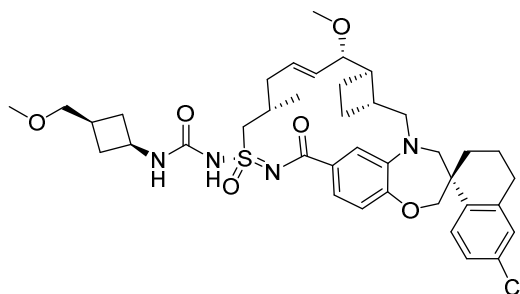
[00542] **Etapa 5:** Metil 7-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato (40 mg, 0,207 mmol) foi dissolvido em DMF-DMA/EtOH (0,5 mL/0,5 mL) e a mistura de reação foi aquecida para cerca de 80 °C durante 16 horas antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00543] **Etapa 6:** Metil 8-((dimetilamino)metileno)-7-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato (15 mg) foi dissolvido em EtOH (0,5 mL) e metilhidrazina (0,1 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi refluxada durante 2 horas antes de ser resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de sílica-gel para fornecer metil 2-metil-4,5-di-hidro-2H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato e metil 3-metil-4,5-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato.

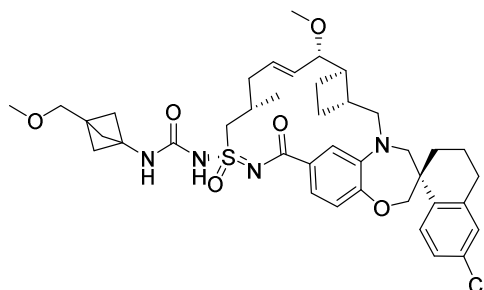
[00544] **Etapa 7:** Metil 2-metil-4,5-di-hidro-2H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato e metil 3-metil-4,5-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato (10 mg) foram dissolvidos em 1:1 de mistura de dioxano/NaOH a 1 N. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C durante 1 hora antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com HCl a 1 N e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00545] **Etapa 8:** Uma mistura de regioisômeros, metil 2-metil-4,5-di-hidro-2H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato e metil 3-metil-4,5-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-g]indolizina-8-carboxilato foi acoplada ao **Exemplo 109** da mesma maneira como **Exemplo 18** e separada por cromatografia de fase reversa para fornecer **Exemplo 208** e **Exemplo 209** respectivamente. A regioquímica é tentativamente atribuída. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₃H₄₉ClN₆O₅S: 797,3; encontrado:

797,0.

Exemplo 210

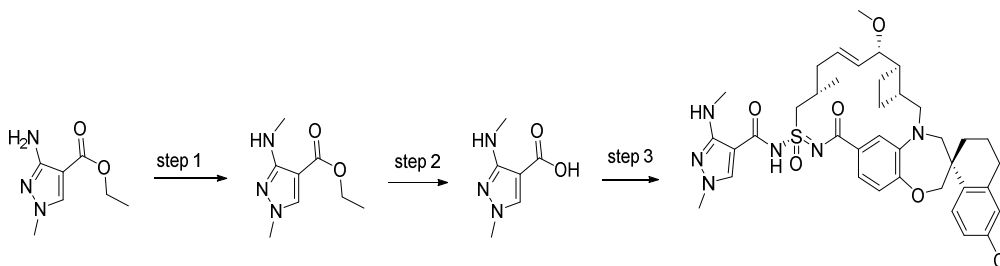
[00546] **Exemplo 210** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido hidrocloreto de *cis*-3-(metoximetil)ciclobutan-1-amina e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (br, 1H), 7,09 (br, 3H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 - 3,96 (m, 4H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,71 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,67 (m, 3H), 2,61 - 2,07 (m, 9H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (s, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculada para C₃₉H₅₂ClN₄O₆S: 739,32; encontrado: 738,87.

Exemplo 211

[00547] **Exemplo 211** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido hidrocloreto de 3-(metoximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-amina e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 22,1 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,92 (m, 3H), 3,89 - 3,62 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,42 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (dd, *J*

= 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,06 (m, 11H), 1,99 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 751,32; encontrado: 750,72.

Exemplo 212



[00548] **Etapa 1:** Preparação de etil 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato: Um frasco de base redonda foi carregado com etil 3-amino-1-metil-pirazol-4-carboxilato (267 mg, 1,58 mmol). O frasco foi colocado sob vácuo elevado durante 5 minutos, em seguida novamente carregado com atmosfera de nitrogênio. THF (8 mL, reagente limitante a 0,2 M) foi adicionado, seguido por hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 73 mg, 1,89 mmol) a 20 °C. A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 45 minutos, e em seguida iodometano (0,20 mL, 3,1 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 20 °C durante 19 horas. Mais iodometano (0,10 mL, 1,6 mmol) foi adicionado. Um condensador de refluxo foi instalado sob atmosfera de nitrogênio e a reação foi aquecida para 70 °C em um bloco de aquecimento de metal durante 2 horas. A reação foi monitorada por LCMS até a formação de tanto etil 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato quanto etil 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato serem observadas. A reação foi removida do bloco de aquecimento e deixada resfriar para 20 °C. A reação foi interrompida bruscamente com água e extraída em acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 24 g, 0 a 100% de acetato de etila em hexanos). O primeiro produto

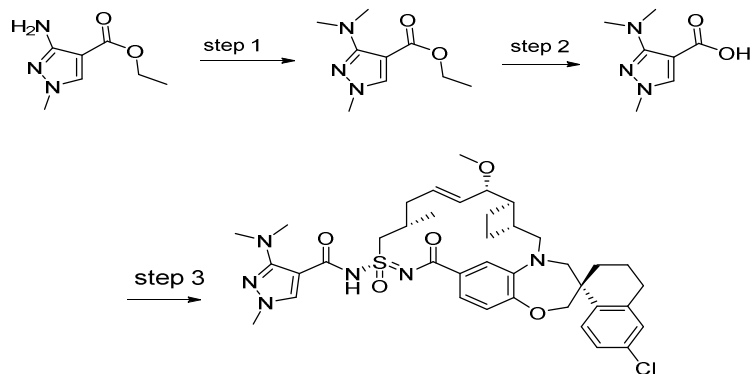
ativo por UV foi eluído a 40% de acetato de etila, o segundo produto ativo por UV foi eluído a 50% de acetato de etila, e o terceiro produto ativo por UV foi eluído a 70% de acetato de etila. As frações contendo o segundo produto ativo por UV foram coletadas e concentradas em vácuo para obter etil 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato (135 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,53 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00549] **Etapla 2:** Preparação de ácido 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico: A um frasco de vidro com tampa de rosca carregado com etil 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato (135 mg, 0,74 mmol) foi adicionado THF (7 mL), em seguida metanol (3,5 mL), em seguida hidróxido de sódio (2 M em água, 1,8 mL, 3,6 mmol). A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 20 °C durante 16 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, em seguida salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O produto cru resultante foi dissolvido em THF (3,8 mL), em seguida hidróxido de sódio (2 M em água, 0,96 mL, 1,92 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 20 °C durante 21 horas. Mais hidróxido de sódio (2 M em água, 0,96 mL, 1,92 mmol) foi adicionado, seguido por metanol (0,1 mL). A reação foi aquecida para 60 °C em um bloco de aquecimento de metal durante 4 horas. A reação foi monitorada por TLC de sílica-gel (1:1 de hexanos:acetato de etila) até completa consumação de éster de partida ser observada. O frasco foi removido do bloco de aquecimento e deixado resfriar para 20 °C. A reação foi interrompida bruscamente com HCl a 2 N, que foi adicionado gota a gota até pH <3 por papel de pH. A mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. RMN foi consistente com ácido 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico, em

pelo menos 95% de pureza (50 mg). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

[00550] **Etapla 3: Exemplo 212** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 - 5,93 (m, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 1H), 3,95 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 - 2,57 (m, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,66 (m, 7H), 1,33 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 735,31; encontrado: 735,05.

Exemplo 213



[00551] **Etapla 1:** Preparação de etil 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato: Um frasco de base redonda foi carregado com etil 3-amino-1-metil-pirazol-4-carboxilato (267 mg, 1,58 mmol). O frasco foi colocado sob vácuo elevado durante 5 minutos, em seguida novamente carregado com atmosfera de nitrogênio. THF (8 mL, reagente limitante a 0,2 M) foi adicionado, seguido por hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 73 mg, 1,89 mmol) a 20 °C. O frasco foi agitado a 20 °C durante 45 minutos, em seguida iodometano (0,20 mL, 3,1 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 20 °C durante 19 ho-

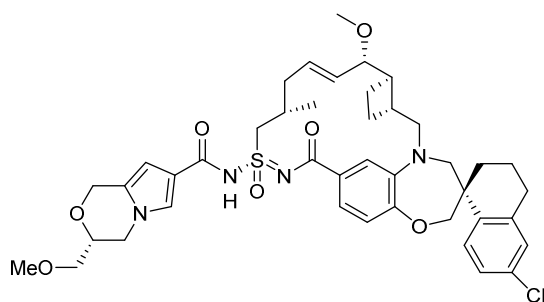
ras. Mais iodometano (0,10 mL, 1,6 mmol) foi adicionado. Um condensador de refluxo foi instalado sob atmosfera de nitrogênio e a reação foi aquecida para 70 °C em um bloco de aquecimento de metal durante 2 horas. A reação foi monitorada por LCMS até a formação de tanto etil 1-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato quanto etil 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato serem observadas. A reação foi removida do bloco de aquecimento e deixada resfriar para 20 °C. A reação foi interrompida bruscamente com água e extraída em acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 24 g, 0 a 100% de acetato de etila em hexanos). O primeiro produto ativo por UV foi eluído a 40% de acetato de etila, o segundo produto ativo por UV foi eluído a 50% de acetato de etila, e o terceiro produto ativo por UV foi eluído a 70% de acetato de etila. As frações contendo primariamente o primeiro produto ativo por UV foram coletadas e concentradas em vácuo para obter etil 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (35 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,69 (s, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00552] **Etapla 2:** Preparação de ácido 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A um frasco de vidro com tampa de rosca carregado com material de partida foi adicionado THF, em seguida metanol, em seguida hidróxido de sódio (2 M em água). A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 20 °C durante 16 horas. A reação foi interrompida bruscamente por cuidadosa adição de HCl aquoso a 2 N até pH <3 por papel de pH. A mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com água, em seguida salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em THF (1,4 mL), em seguida

hidróxido de sódio (2 M em água, 0,34 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 20 °C durante 18 horas. Em seguida, mais hidróxido de sódio (2 M em água, 0,34 mL) foi adicionado, seguido por metanol (100 µL). A reação foi aquecida para 60 °C em um bloco de aquecimento de metal durante 12 horas. A reação foi monitorada por TLC de sílica-gel (1:1 de hexanos:acetato de etila) até todo material de partida ser consumido. A reação foi interrompida bruscamente com HCl a 2 N, que foi adicionado gota a gota até pH <3 por papel de pH. A mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer ácido 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (20 mg), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (s, 6H).

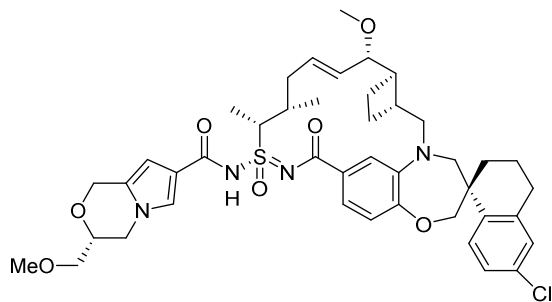
[00553] **Etapla 3: Exemplo 213** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrila-d₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,90 (dt, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 15,0, 6,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 15,0, 4,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 15,3, 10,5 Hz, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 2H), 2,51 - 2,31 (m, 2H), 2,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 1,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₄₉ClN₆O₅S: 749,32; encontrado: 749,18.

Exemplo 214



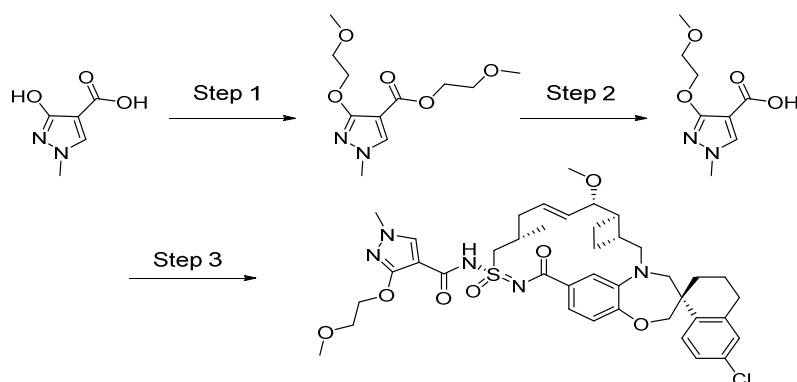
[00554] **Exemplo 214** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **167** usando (R)-2-(metoximetil)oxirano em vez de (S)-2-metiloxirano e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,26 - 6,00 (m, 1H), 5,70 - 5,56 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,26 - 3,68 (m, 9H), 3,64 (dd, $J = 10,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,90 - 1,40 (m, 16H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS: 813,2 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Exemplo 215



[00555] O **Exemplo 215** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **214** usando **Exemplo 110** em vez de **109**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 6,09 - 5,95 (m, 1H), 5,63 - 5,53 (m, 1H), 4,91 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,64 - 3,60 (m, 10H), 3,54 (dd, $J = 10,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,46 - 3,11 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,93 - 0,81 (m, 21H). LCMS: 827,1 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Exemplo 216

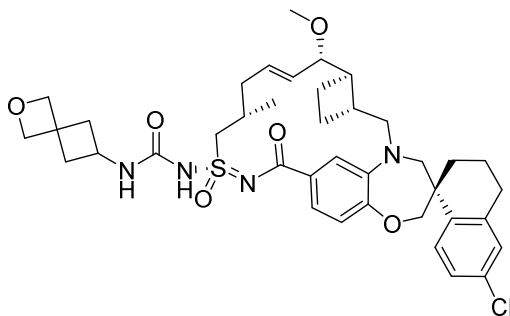


[00556] **Etapa 1:** ácido 3-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,704 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL) e hidreto de sódio (60% de dispersão, 84 mg, 2,1 mmol, 3 equiv.) foi adicionado em uma porção. 1-Iodo-2-metoxietano (2,1 mmol, 391 mg, 3 equiv.) foi adicionado por meio de pipeta. A mistura de reação foi aquecida para 80 °C até TLC indicar a completa consumação de material de partida. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com NH_4Cl saturado (3 mL), em seguida diluída com EtOAc (10 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna para fornecer 2-metoxietil 3-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato.

[00557] **Etapa 2:** 2-metoxietil 3-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (20 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de 1,2-dioxano (1 mL) e solução de NaOH a 1 N (1 mL). A mistura de reação foi aquecida para 80 °C durante 4 horas (reação monitorada por TLC e LCMS). A mistura de reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente e interrompida bruscamente com HCl a 1 M (1,5 mL), em seguida diluída com EtOAc (5 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 3-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que foi usado sem outra purificação.

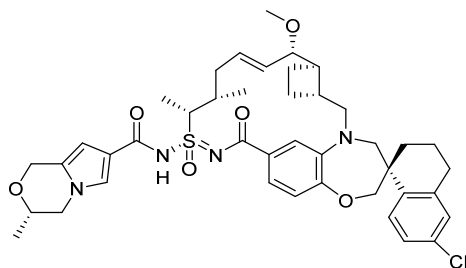
[00558] **Etapa 3: Exemplo 216** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 3-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₄₉ClN₅O₇S: 780,3; encontrado: 780,0.

Exemplo 217



[00559] O **Exemplo 217** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando ácido hidrocloreto de 2-oxaespиро[3,3]heptan-6-amina e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 - 4,47 (AB q, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,08 (m, 12H), 2,02 - 1,67 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₀ClN₄O₆S: 737,31; encontrado: 737,05.

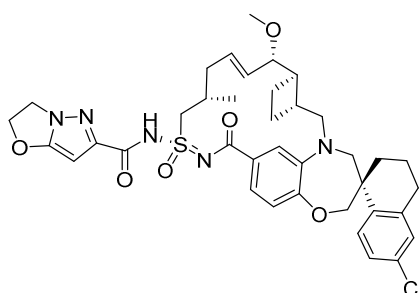
Exemplo 218



[00560] O **Exemplo 218** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo 167 usando o **Exemplo 110** ao invés do **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H),

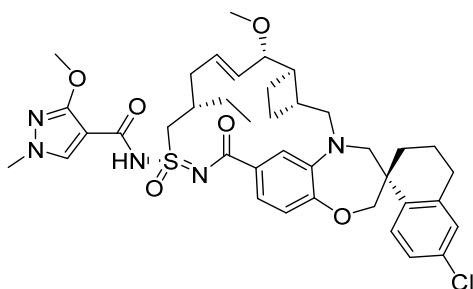
7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,04 - 5,95 (m, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,3, 8,7$ Hz, 1H), 4,89 (dd, $J = 14,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 14,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 3H), 3,39 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,91 - 1,67 (m, 15H), 1,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS: 775,0.

Exemplo 219



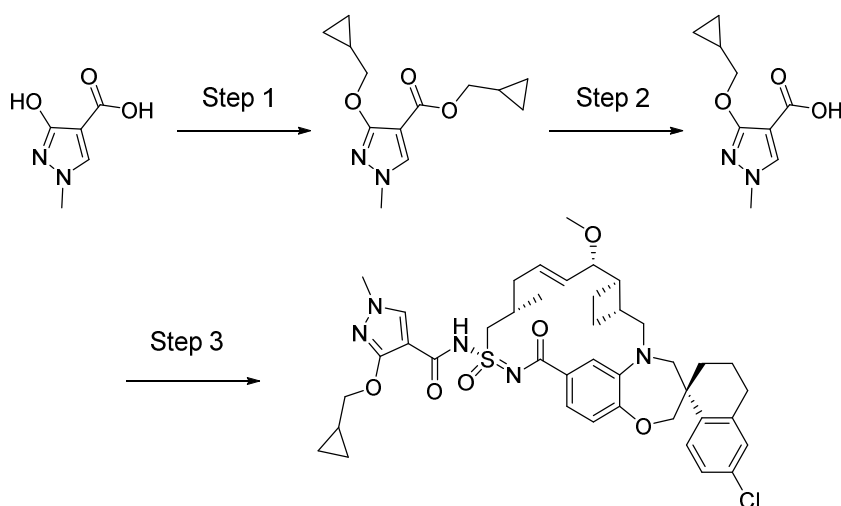
[00561] O **Exemplo 219** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18**, usando o **Exemplo 109** ao invés do **Exemplo 5** e ácido 2,3-di-hidropirazolo[5,1-b]oxazol-6-carboxílico foi usado ao invés de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,07 (dt, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,3, 8,7$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 4,29 (dd, $J = 15,0, 6,3$ Hz, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 3H), 3,87 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 15,3, 9,6$ Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,81 (dd, $J = 21,4, 8,9$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 734,27; encontrado: 733,75.

Exemplo 220



[00562] O **Exemplo 220** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando o **intermediário 201-1** e ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1), 3,77 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,69 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,97 (m, 3H), 1,76 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 4), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 750,30 (M+H); encontrado: 750,80 (M+H).

Exemplo 221



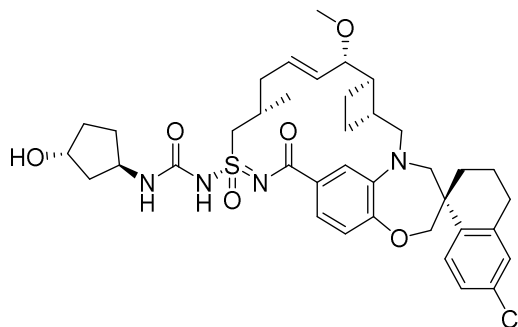
[00563] **Etapla 1:** ácido 3-Hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,704 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL) e hidreto de sódio (60% de dispersão, 84 mg, 2,1 mmol, 3 equiv.) foi adicionado em uma porção. (Iodometil)ciclopropano (2,1 mmol, 382 mg, 3 equiv.) foi adicionado por meio de pipeta. A mistura de reação foi aquecida a 80°C até

que a TLC indicou o consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com NH_4Cl saturado (3 mL), em seguida diluída com EtOAc (10 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna para fornecer ciclopropilmetil 3-(ciclopropilmetóxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato.

[00564] **Etapa 2:** Ciclopropilmetil 3-(ciclopropilmetóxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (20 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de 1,2-dioxano (1 mL) e solução a 1 N de NaOH (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 4 horas (a reação foi monitorada por TLC e LCMS). A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente, interrompida bruscamente com HCl a 1 M (1,5 mL), em seguida diluída com EtOAc (5 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 3-(ciclopropilmetóxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que foi usado sem purificação adicional.

[00565] **Etapa 3:** O **Exemplo 221** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando ácido 3-(ciclopropilmetóxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. LCMS-ESI+ (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 776,3, encontrado: 776,0.

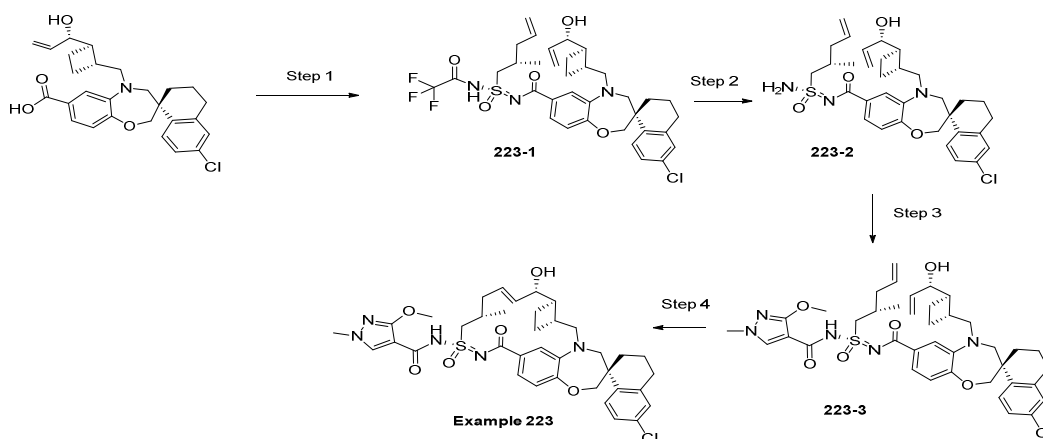
Exemplo 222



[00566] O **Exemplo 222** foi preparado de maneira similar ao Exem-

plo **75** usando (1R,3R)-3-aminociclopentan-1-ol, trietilamina e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,06 - 5,86 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 4H), 3,92 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,20 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,58 (m, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 1,55 (m, 8H), 1,55 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31; encontrado: 724,82.

Exemplo 223



[00567] Etapa 1: A uma solução agitada de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (1140mg, 2,4 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado **109-2-2** (703mg, 2,55 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida HCl (756mg, 4,87 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (595mg, 4,87 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1N e salmoura. A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o intermediário **223-1**.

[00568] Etapa 2: A uma solução agitada de **223-1** (1300 mg, 1,83 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado água (5 mL), K_2CO_3 (899mg,

9,17 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 60°C durante 24 horas. Mais água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir **223-2**.

[00569] Etapa 3: A uma solução agitada de **223-2** (1000mg, 1,63 mmol) em DCM (25 mL) foi adicionado ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (280mg, 1,79 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida HCl (507mg, 3,26 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (399mg, 3,26 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, e lavada com HCl a 1N e salmoura. A fase orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada em cromatografia de fase normal 0 a 10% de DCM/MeOH para produzir **223-3**.

[00570] Etapa 4: A uma solução agitada de **223-3** (1000mg, 1,33 mmol), Hoveyda-Grubbs II (339 mg, 0,40 mmol) e TFA (455mg, 3,99 mmol) em 1,2-dicloroetano (370 mL) foi desgaseificada com argônio. A mistura de reação foi agitada em 80 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o **Exemplo 223**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 4H), 3,96 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,63 (m, 4H), 3,35 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J* = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 10,0, 5,3 Hz, 2H), 2,67 - 2,48 (m, 2H), 2,45 - 2,21 (m, 5H), 1,46 (td, *J* = 14,8, 6,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 4H), 1,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,96 - 0,77 (m, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₄ClN₅O₆S: 722,27; encontrado: 722,33.

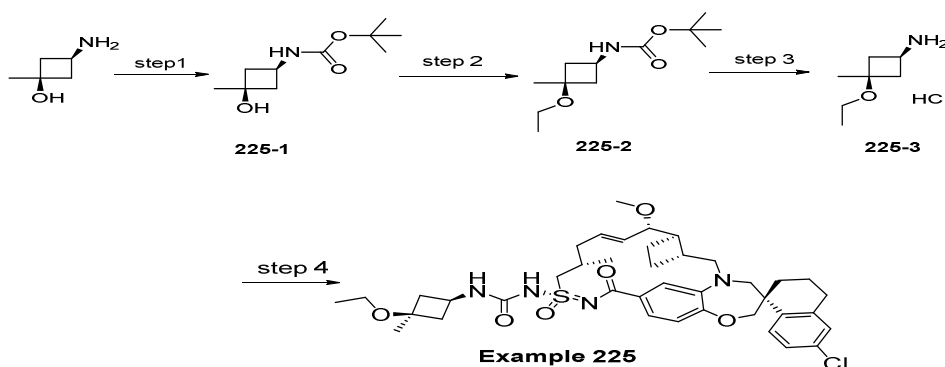
Exemplo 224

[00572] Etapa 2: A uma solução agitada de **224-1** (120mg, 0,53 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado THF (3mL) e 2N de NaOH (1 mL) e agitado em temperatura ambiente por 48 horas. À mistura de reação foi adicionado HCl a 2N (1 mL) e a mistura de reação foi concentrada. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e o

solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer **224-2**.

[00573] Etapa 3: **Exemplo 224** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **174** (Etapa 3) usando ácido (R)-2,7-dimetóxi-2,3-dihidro-1H-pirrolizine-6-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,11 (dt, $J = 14,0, 6,6$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,6, 7,8$ Hz, 1H), 4,53 (tt, $J = 6,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,22 - 3,92 (m, 6H), 3,91 - 3,68 (m, 3H), 3,43 (m, 3H), 3,37 - 3,22 (m, 6H), 3,18 - 2,92 (m, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,66 - 2,27 (m, 4H), 2,23 - 1,61 (m, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 - 0,72 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$: 791,32; encontrado: 791,35.

Exemplo 225



[00574] Etapa 1: Síntese de **225-1**: *cis*-3-Amino-1-metil-ciclobutanol sal de HCl (340mg, 3,36 mmol) foi tratado com DCM (3,0 mL) e DMF (1,5 mL) em temperatura ambiente. DIEA (1,303 g, 10,1 mmol) foi adicionado seguido por dicarbonato de di-*terc*-butila (880mg, 4,03 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi em seguida diluída com EtOAc (15,0 mL), lavada com 1N de HCl (3,0 mL), NaHCO_3 saturado (3,0 mL), salmoura (3,0 mL), secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer **225-1** bruto para uso direto.

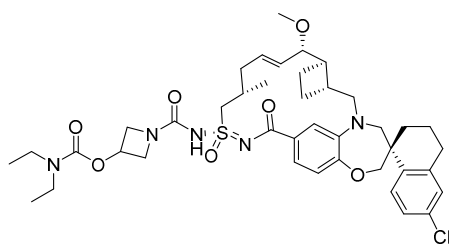
[00575] Etapa 2: Síntese de **225-2**: **225-1** (147 mg, 0,73 mmol) em uma mistura de THF (1,5 mL) e DMF (1,5 mL) foi resfriada a 0°C , NaH

(dispersão de 60 % em peso em óleo mineral, 42mg, 1,10 mmol) foi adicionado. Após agitado por 20 min, Etl (137mg, 0,876 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida lentamente até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi então dividida entre EtOAc (15,0 mL) e água (3,0 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (3,0 mL), secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por *com-biflash* (4g de sílica-gel, 0 a 43% de EtOAc/Hexanos). O 2º pico eluído foi o produto desejado. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,71 - 4,61 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

[00576] Etapa 3: Preparação de **225-3**: **225-2** da Etapa anterior foi dissolvida em DCM (2,4 mL) em temperatura ambiente, HCl a 4N em 1,4-dioxano (0,8 mL) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada e coevaporada com EtOAc (3x) para fornecer **225-3**.

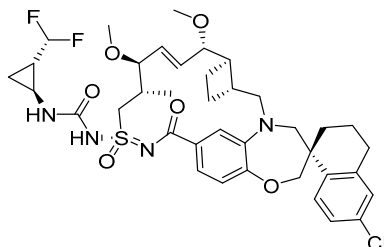
[00577] Etapa 4: **Exemplo 225** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** com o **Exemplo 109** e **225-3** e DIEA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,4, 8,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 3H), 3,66 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,57 - 2,31 (m, 6H), 2,28 - 2,02 (m, 7H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₅₃ClN₄O₆S: 753,39; encontrado: 752,79.

Exemplo 226



[00578] **Exemplo 226** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando ácido *trans*-3-aminociclobutil dietilcarbamato tetrakis-trifluoroacético e o **Exemplo 109**, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, $J = 14,3$, 6,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2$, 9,1 Hz, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 3H), 4,15 - 3,89 (m, 4H), 3,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,2$, 3,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,27 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3$, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (q, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$).

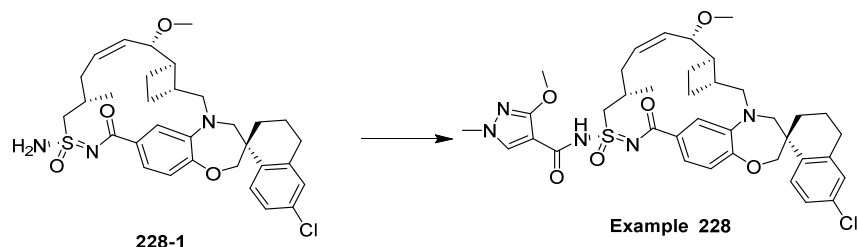
Exemplo 227



[00579] **Exemplo 227** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **intermediário 375-2** e cloridrato de (1S,2R)-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,02 - 5,91 (m, 1H), 5,86 - 5,66 (m, 2H), 4,23 (dd, $J = 15,1$, 3,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 7H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 3H), 2,54 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,25

(d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,10 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 0,93 (m, 2H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{48}ClF_2N_4O_6S$: 761,29 (M+H); encontrado: 761,26 (M+H).

Exemplo 228

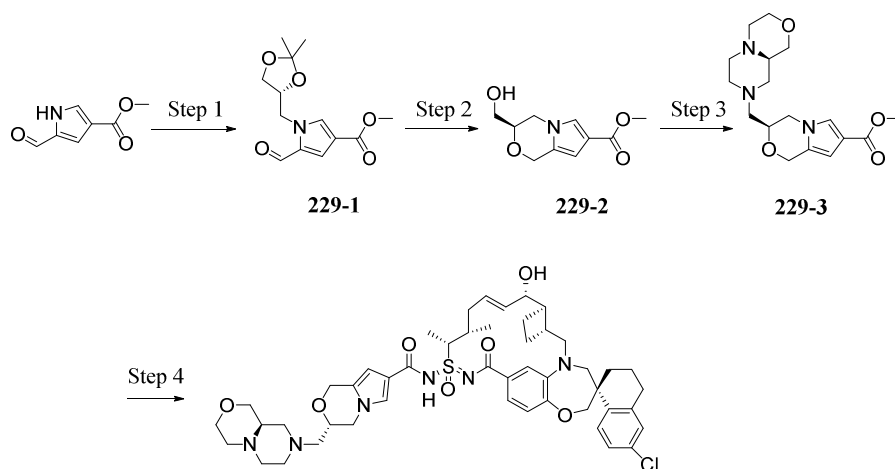


[00580] Preparação de **Intermediário 228-1**: Uma mistura agitada de **106-2** (2,14 g, 3,42 mmol), óxido de magnésio (413 mg, 10,3 mmol), e (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutênio (449 mg, 717 μ mol) em 1,2-dicloroetano (485 mL) foi aquecida a 80 °C. Após 18,5 h, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (50 mL) e tolueno (100 mL). Sílica-gel (40 g) foi adicionada, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna rápida em sílica-gel (0 a 65% de acetato de etila em hexanos) para fornecer uma mistura de **intermediário 106-4** e **intermediário 228-1**. A mistura foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa (0,1 % de ácido trifluoroacético em acetonitrila / água) para fornecer o **intermediário**. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,82 (td, $J = 9,8$, 6,1 Hz, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 14,3$, 3,4 Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 14,3$, 8,1 Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 15,2$, 10,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,88 - 1,27 (m, 15H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz,

3H). LCMS: 598,2.

[00581] O Exemplo **228** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo18** usando o **Intermediário 228-1** e ácido 3-metóxi-1-metilpirazol-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,14 (s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,88 - 5,76 (m, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 6H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 2,97 - 2,72 (m, 3H), 2,57 - 2,35 (m, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,89 - 1,79 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 736,29; encontrado: 736,08.

Exemplo 229



[00582] Etapa 1: Uma mistura agitada de metil 5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato (700 mg, 4,57 mmol), (S)-4-(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (2,12 g, 8,76 mmol), e carbonato de potássio (1,58 g, 11,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (18 mL) foi aquecido a 85 °C. Após 16 horas, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e dietil éter (250 mL), acetato de etila (150 mL), e solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com água (2 × 400 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão re-

duzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 45% acetato de etila em hexanos) para fornecer **229-1**.

[00583] Etapa 2: Solução aquosa de cloreto de hidrogênio (6,0 M, 2,87 mL, 17 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma solução agitada de **229-1** (766 mg, 2,87 mmol) em metanol (11,5 mL) em temperatura ambiente. Após 30 min, solução aquosa saturada de carbonato de sódio (9 mL), salmoura (30 mL), e água (20 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 × 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (200 mL) e metanol (1,16 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Ácido trifluoroacético (2,19 mL, 28,7 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa. Após 1 min, trietilsilano (4,81 mL, 30,1 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa. Após 40 min, ácido trifluoroacético (4,38 mL, 57,4 mmol) e trietilsilano (9,6 mL, 60,2 mmol) foram adicionados sequencialmente por meio de uma seringa. Após 30 min, solução aquosa saturada de carbonato de sódio (43 mL) e salmoura (100 mL) foram adicionadas sequencialmente. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 75% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **229-2**.

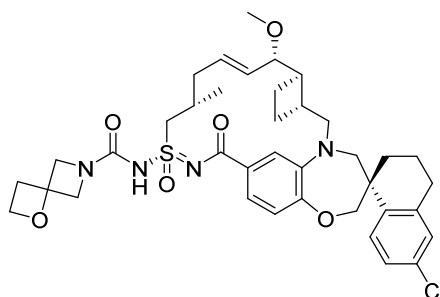
[00584] Etapa 3: Iodo (37,7 mg, 148 µmol) foi adicionado a uma mistura agitada de **229-2** (15 mg, 71 µmol), trifenilfosfina (38,9 mg, 148 µmol), e imidazol (14,5 mg, 213 µmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL) em temperatura ambiente. Após 50 min, di-cloridrato de (R)-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (153 mg, 710 µmol), carbonato de potássio (294 mg, 2,13 mmol), e acetonitrila (1,0 mL) foram adicionados

sequencialmente, e a mistura resultante foi aquecida a 60 °C. Após 135 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e água (15 mL) e salmoura (15 mL) foram adicionadas sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (30 mL) e acetato de etila (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 9% de metanol em diclorometano) para fornecer **229-3**.

[00585] Etapa 4: Preparação de **Exemplo 229**: Solução aquosa de hidróxido de sódio (2,0 M, 54 µL, 108 µmol) foi adicionada por meio de uma seringa a uma mistura agitada de **229-3** (3,0 mg, 14 µmol) em tetra-hidrofurano (0,7 mL) e metanol (0,2 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C. Após 17,5 h, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado azeotropicamente por concentração sob pressão reduzida de tolueno (2 mL). Tetra-hidrofurano (2 mL) e solução de cloreto de hidrogênio (2,0 M em 1,4-dioxano, 27,2 µL) foram relacionados sequencialmente, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado azeotropicamente por concentração sob pressão reduzida de tolueno (2 mL). **Intermediário 359-4** (6,5 mg, 11 µmol), 4-dimetilaminapiridina (4,0 mg, 33 µmol), trimetilamina (6,1 µL, 43 µmol) e diclorometano (1,0 mL) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Cloridrato de 3-(((Etilimino)metileno)amino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (2,7 mg, 14 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida a 45 °C. Após 60 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer o

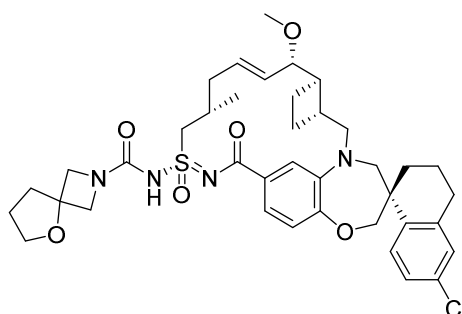
Exemplo 229. ^1H RMN (400 MHz, Acetone- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 15,3$, 7,3 Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,54 - 1,66 (m, 40H), 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,10 - 0,98 (m, 3H). LCMS: 901,3.

Exemplo 230



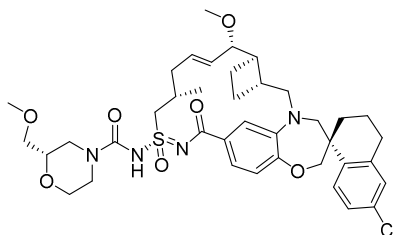
[00586] O **Exemplo 230** foi preparado de maneira similar ao Exemplo **75** usando 1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano, trietilamina e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2$, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,88 (dt, $J = 14,3$, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, $J = 15,2$, 8,8 Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,27 - 3,91 (m, 5H), 3,86 - 3,53 (m, 4H), 3,19 (dd, $J = 13,7$, 10,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 15,2$, 10,4 Hz, 1H), 2,89 - 2,58 (m, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 3H), 2,29 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,59 (m, 7H), 1,36 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para C₃₈H₄₇ClN₄O₆S: 723,21; encontrado 722,71.

Exemplo 231



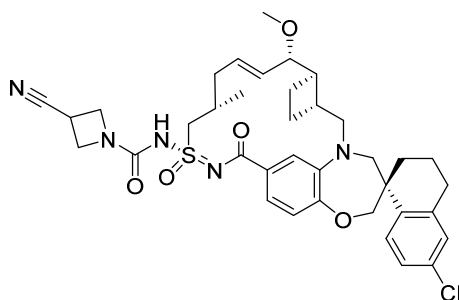
[00587] O **Exemplo 231** foi preparado de maneira similar ao Exemplo **75** usando 5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano, trietilamina e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,2$, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,89 (dt, $J = 14,3$, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, $J = 15,2$, 8,8 Hz, 1H), 4,14 - 3,84 (m, 5H), 3,75 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,20 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 15,3$, 10,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,60 (m, 3H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 2,29 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,84 (dq, $J = 11,3$, 5,4, 4,1 Hz, 4H), 1,70 (ddt, $J = 23,7$, 15,0, 7,1 Hz, 3H), 1,48 - 1,17 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 737,31; encontrado 736,84.

Exemplo 232



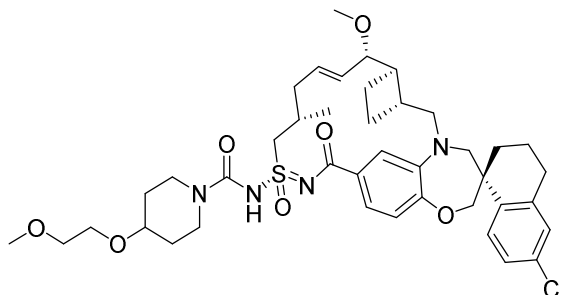
[00588] O **Exemplo 232** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** com o **Exemplo 109** e (2S)-2-(metóximetil)morfolina; cloridrato e DIEA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,00 - 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2$, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 14,9$, 6,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 4H), 3,89 (dd, $J = 28,9$, 13,1 Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 9,3$, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,63 - 3,41 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,28 - 3,23 (m, 4H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 3H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 3H), 2,00 - 1,69 (m, 7H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$: 755,32; encontrado: 754,99.

Exemplo 233



[00589] O **Exemplo 233** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando o **Exemplo 109** e cloreto de hidrogênio 3-cianoazetidina e trietilamina. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,84 (dt, $J = 14,1$, 6,7 Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 15,2$, 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 15,1$, 6,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,55 (tt, $J = 9,1$, 6,0 Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 15,0$, 4,9 Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,03 (dd, $J = 15,4$, 10,3 Hz, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,42 (dd, $J = 9,4$, 5,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 14,3$, 5,9 Hz, 1H), 2,22 (p, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,90 - 1,61 (m, 6H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 706,28; encontrado: 705,8.

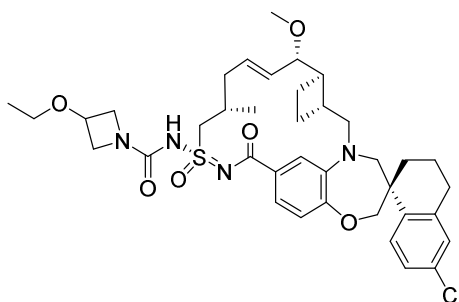
Exemplo 234



[00590] O **Exemplo 234** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** com o **Exemplo 109** e 4-(2-metoxietóxi)piperidina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, J

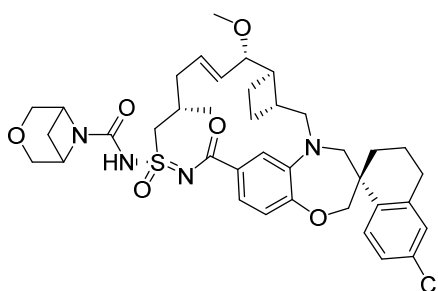
= 2,0 Hz, 1H), 6,02 - 5,89 (m, 1H), 5,63 - 5,52 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,04 - 3,80 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 7H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 2,01 - 1,68 (m, 8H), 1,61 - 1,29 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $C_{41}H_{55}ClN_4O_7S$: 783,35; encontrado: 783,61.

Exemplo 235



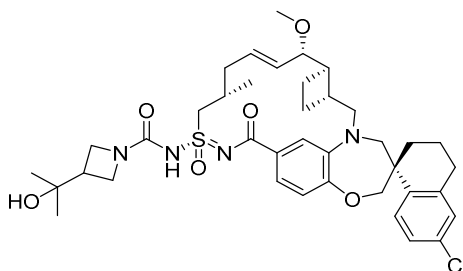
[00591] O **Exemplo 235** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 182**, usando 3-etoxiazetidina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,04 (m, 3H), 7,01 - 6,77 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,54 (dd, J = 15,1, 9,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,10 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 9,1, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,77 (tt, J = 17,9, 9,5 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 725,31; encontrado: 724,71.

Exemplo 236



[00592] O **Exemplo 236** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando o **Exemplo 109** e tosilato de 3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]heptano. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,98 (dd, J = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 3H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,08 (dd, J = 15,4, 10,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,66 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 3H), 2,35 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,07 (m, 4H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 723,29 (M+H); encontrado: 722,97 (M+H).

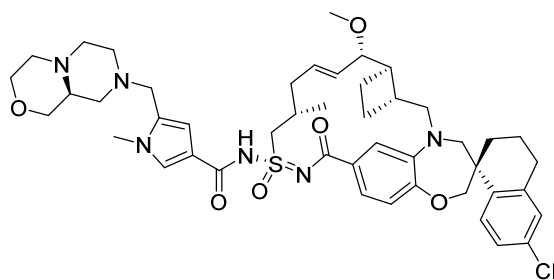
Exemplo 237



[00593] À mistura de **Exemplo 109** (10 mg, 0,017 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado cloroformato de 4-nitrofenila (6,7 mg, 0,033 mmol), DMAP (8 mg, 0,067 mmol), e trietilamina. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 4 horas, 2-(azetidín-3-il)propan-2-ol (6,7 mg, 0,059 mmol) foi adicionado e a mistura foi continuamente agitada durante 30 minutos. A reação foi concentrada, dissolvida em MeOH (2 mL), filtrada, e purificada por HPLC

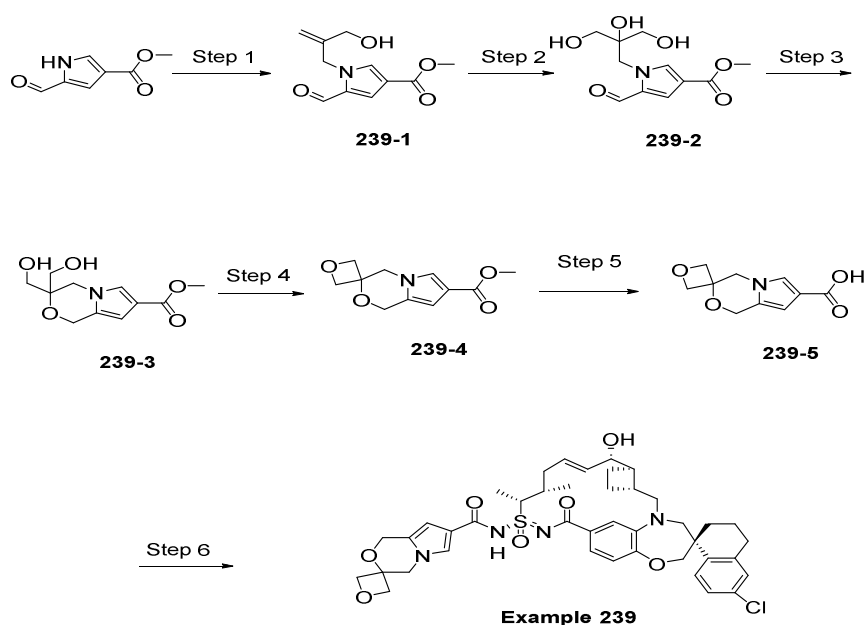
preparativa de fase reversa, eluída com 60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA para fornecer o **Exemplo 237**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,95 (dd, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,87 (m, 7H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,63 (t, *J* = 15,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,88 - 2,54 (m, 3H), 2,54 - 2,23 (m, 3H), 2,23 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,62 (m, 7H), 1,42 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 9H). LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para C₃₉H₅₁ClN₄O₆S: 739,33; encontrado 738,98.

Exemplo 238



[00594] O **Exemplo 238** foi sintetizado na mesma sequência que o Exemplo **284**, exceto na Etapa 1 (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina;di-cloridrato foi usado e trietil amina (2 eq) também foi adicionado à mistura de reação antes da adição de STAB. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 2H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,22 - 6,11 (m, 1H), 5,69 (dd, *J* = 15,4, 8,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 7H), 3,84 - 3,73 (m, 7H), 3,63 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 5H), 3,05 - 2,68 (m, 8H), 2,59 - 2,38 (m, 4H), 2,34 - 2,21 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 3H), 1,40 - 1,30 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₄₆H₅₉ClN₆O₆S: 859,39; encontrado: 859,15.

Exemplo 239



[00595] Etapa 1: Di-*tert*-butil-diazeno-1,2-dicarboxilato (4,51 g, 19,6 mmol) foi adicionado em três porções iguais durante 5 min para uma mistura agitada de metil 5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato (2,00 g, 13,1 mmol), 2-metilenopropano-1,3-diol (5,32 mL, 65,3 mmol), e trifetilfosfina (6,17 g, 23,5 mmol) em tetra-hidrofurano (120 mL) a 0 °C, e a mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente. Após 42 h, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 43% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **239-1**.

[00596] Etapa 2: AD-mix-β (14,9 g) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada de **239-1** (2,06 g, 9,24 mmol) em álcool *tert*-butílico (55 mL) e água (55 mL) em temperatura ambiente. Após 21 h, solução aquosa saturada de bissulfito de sódio (34 mL) foi adicionada. Após 30 min, salmoura (50 mL) e água (20 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com acetato de etila (2 × 200 mL) e diclorometano (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secada em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. Metanol (300 mL) foi adicionado à camada aquosa, e a mistura homogênea resultante foi

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O filtrado foi combinado com o resíduo da concentração das camadas orgânicas combinadas, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. Metanol (300 mL) e tetra-hidrofurano (200 mL) foram adicionados sequencialmente, e a camada não homogênea resultante foi triturada vigorosamente e, em seguida, agitada vigorosamente. Após 15 min, a mistura resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Metanol (100 mL) e tetra-hidrofurano (200 mL) foram adicionados sequencialmente. Sílica-gel (24 g) foi adicionada, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 20% de metanol em diclorometano) para fornecer **239-2**.

[00597] Etapa 3: Ácido trifluoracético (3,65 mL, 47,7 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma solução agitada de **239-2** (1,23 g, 4,77 mmol) em diclorometano (300 mL) e metanol (3,87 mL) em temperatura ambiente. Após 1 min, trietilsilano (8,00 mL, 50,1 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa. Após 7 min, ácido trifluoroacético (9,13 mL, 119 mmol) e trietilsilano (19,0 mL, 119 mmol) foram adicionados sequencialmente por meio de uma seringa. Após 7 h, alumina básica (35 g) foi adicionada, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 9% metanol em diclorometano) para fornecer **239-3**.

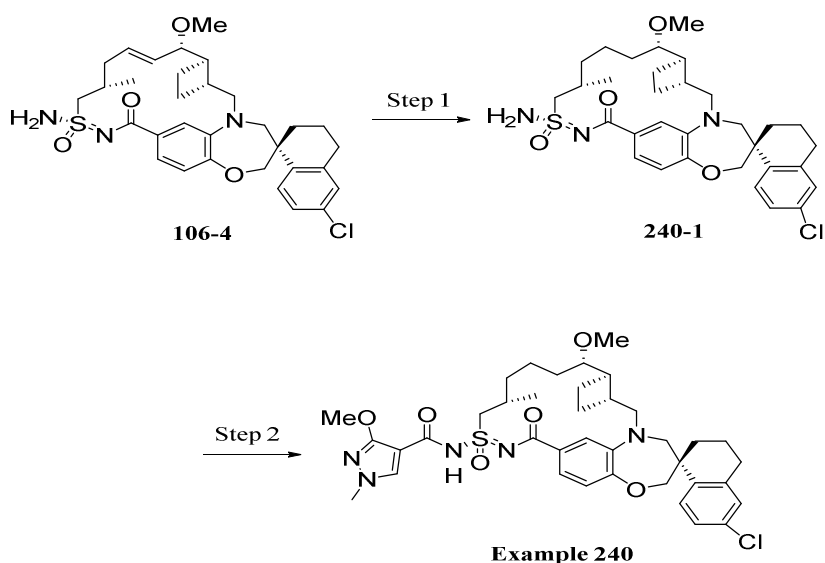
[00598] Etapa 4: Di-*iso*-propil-diazeno-1,2-dicarboxilato (147 µL, 746 µmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma mistura agitada de **239-3** (60,0 mg, 249 µmol) e trifenilfosfina (209 mg, 796 µmol) em tolueno (3,0 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 140 °C em um reator de micro-ondas. Após 30 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 48% de acetato de

etila em hexanos) para fornecer **239-4**.

[00599] Etapa 5: Solução aquosa de hidróxido de sódio (2,0 M, 400 µL, 800 µmol) foi adicionada por meio de uma seringa a uma solução agitada de **239-4** (16 mg, 69 µmol) em tetra-hidrofurano (0,6 mL) e metanol (0,4 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 75 °C. Após 110 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e solução aquosa de cloreto de hidrogênio (2,0 M, 0,7 mL) e salmoura (5 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (2 × 15 mL) e acetato de etila (15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer **239-5**.

[00600] Etapa 6: o **Exemplo 239** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando **Intermediário 359-4** em vez do **Exemplo 109** e usando **239-5** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 4,47 - 4,04 (m, 5H), 3,88 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 2,97 - 1,63 (m, 15H), 1,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 3H). LCMS: 789,0.

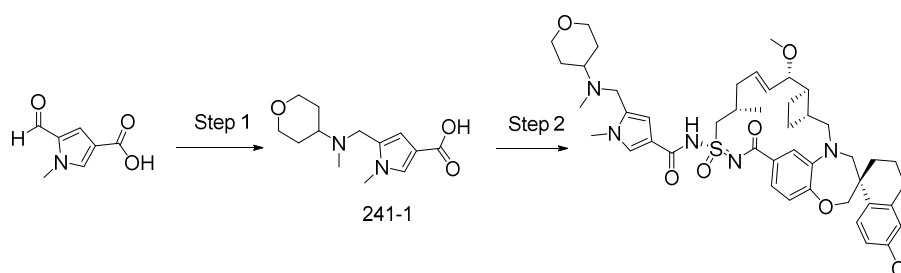
Exemplo 240



[00601] Etapa 1: Uma mistura vigorosamente agitada de **106-4** (30,0 mg, 50,2 μmol) e óxido de platina (IV) (5,7 mg, 25,1 μmol) em etanol (1,5 mL) foi colocada sob uma atmosfera de gás hidrogênio (1 atm) em temperatura ambiente. Após 220 min, a mistura resultante foi filtrada através de celite e foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer **240-1**.

[00602] Etapa 2: **Exemplo 240** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando **240-1** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (t, J = 16,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,1, 9,7 Hz, 1H), 3,07 - 1,33 (m, 20H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 738,1.

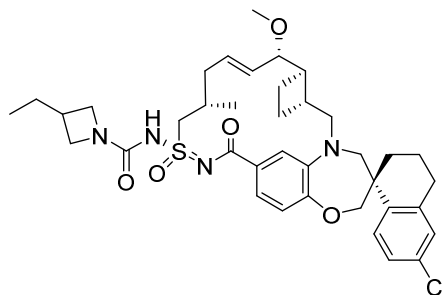
Exemplo 241



[00603] Etapa 1: A mistura de ácido 5-formil-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (150 mg, 0,98 mmol), N-metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina (118 mg, 1,03 mmol) e ácido acético (0,11 mL, 1,96 mmol) em DCE (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante dois dias. Boro-hidreto de sódio (74 mg, 1,96 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 16 h. 5 mL de água foi adicionado para interromper bruscamente a reação. Em seguida, foi concentrado até a secura. O resíduo bruto foi carregado em sílica-gel e purificado por cromatografia de coluna usando 10 a 50% de MeOH em DCM para fornecer o intermediário **241-1**. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ calculada para $C_{13}H_{20}N_2O_3$: 253,16; encontrado: 252,82.

[00604] Etapa 2: **Exemplo 241** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando intermediário **241-1** e o **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,65 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,11 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H). LCMS-ESI+ $[M+H]^+$ calculada para $C_{45}H_{58}ClN_5O_6S$: 832,39; encontrado: 832,40.

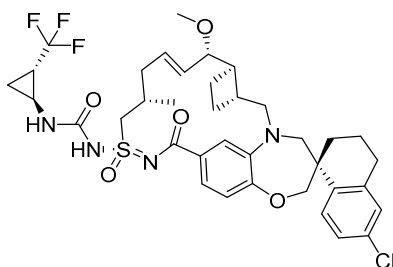
Exemplo 242



[00605] O **Exemplo 242** foi sintetizado da mesma maneira que o

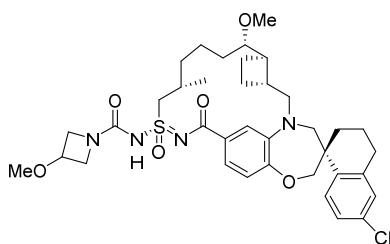
Exemplo 75 usando o **Exemplo 109** e 3-etilazetidina. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 5,92 (dt, $J = 13,6$, 6,4 Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 15,2$, 8,9 Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 4H), 3,82 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,96 (dd, $J = 15,2$, 10,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 11,6$, 4,4 Hz, 2H), 2,63 - 2,21 (m, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 5H), 1,78 (dq, $J = 17,1$, 9,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 3H), 1,38 (q, $J = 12,9$, 11,5 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 709,31; encontrado: 708,95.

Exemplo 243



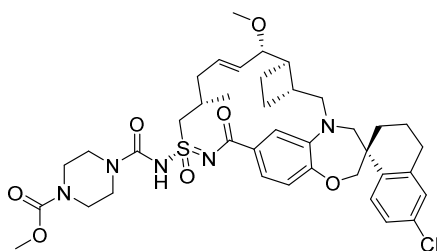
[00606] O **Exemplo 243** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando o **Exemplo 109** e cloridrato de (1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,1$, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,87 - 3,68 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 7,9$, 4,6 Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,48 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 2,10 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 1,80 (q, $J = 6,8$, 5,7 Hz, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,40 (dd, $J = 25,6$, 13,0 Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 1,20 (dt, $J = 7,6$, 6,1 Hz, 1H), 1,15 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$: calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 749,27 (M+H); encontrado: 749,40 (M+H).

Exemplo 244



[00607] Carbonato de difenila (29,4 mg, 137 μ mol) foi adicionado a uma mistura agitada de **240-1** (9,5 mg, 16 μ mol) e 4-(dimetilamino)piridina (9,7 mg, 79 μ mol) em acetonitrila (0,6 mL) em temperatura ambiente. Após 21 horas, cloridrato de 4-metóxiacetidina (48,9 mg, 396 μ mol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (152 μ L, 871 μ mol) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi aquecida a 55 °C. Após 150 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer o **Exemplo 244**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,35 - 3,78 (m, 7H), 3,73 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,22 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 2,92 - 1,25 (m, 16H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS: 713,1.

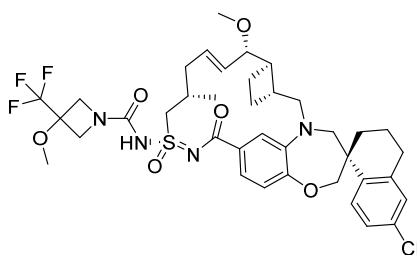
Exemplo 245



[00608] O **Exemplo 245** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando o **Exemplo 109** e metil piperazina-1-carboxilato. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,00 - 5,89 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 3,70 - 3,56 (m, 5H), 3,53 - 3,43 (m, 4H),

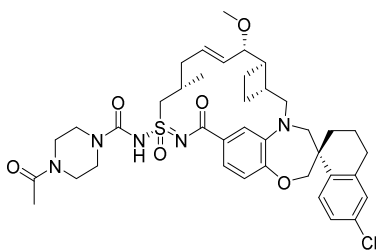
3,27 - 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 4H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $C_{39}H_{50}ClN_5O_7S$: 768,31; encontrado: 767,73.

Exemplo 246



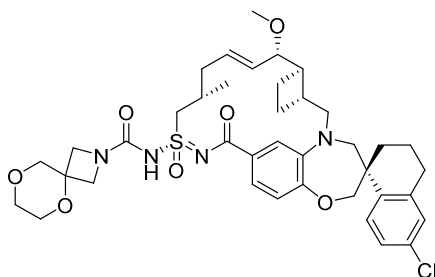
[00609] O **Exemplo 246** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e cloridrato de 3-metóxi-3-(trifluorometil)azetidina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (dt, $J = 14,3, 6,8$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 14,9, 6,4$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 24,8$ Hz, 5H), 4,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 23,7, 14,6$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,90 - 2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, $J = 14,8, 5,5$ Hz, 2H), 2,33 (p, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,19 (dt, $J = 14,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,12 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 1H), 1,79 (tt, $J = 17,7, 9,6$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{38}H_{47}ClF_3N_4O_6S$: 779,28 (M+H); encontrado: 779,62 (M+H).

Exemplo 247



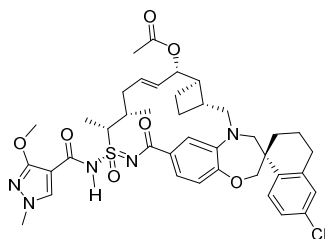
[00610] **Exemplo 247** foi preparado de maneira similar ao Exemplo **237** usando 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona, trietilamina e **Exemplo 109**. LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para $C_{39}H_{50}ClN_5O_6S$: 752,32; encontrado 751,80.

Exemplo 248



[00611] O **Exemplo 248** foi preparado de maneira similar ao Exemplo **237** usando 5,8-dioxa-2-azaspiro[3,5]nonano, trietilamina e o **Exemplo 109**. LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para $C_{39}H_{49}ClN_4O_7S$: 753,30; encontrado 752,88.

Exemplo 249

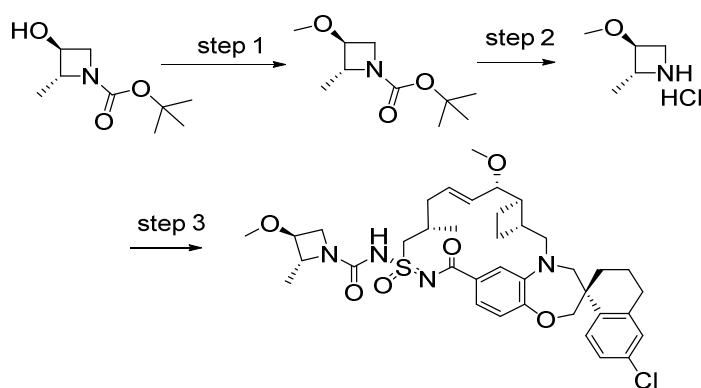


[00612] Uma solução agitada de **Exemplo 359** (60 mg, 0,081 mmol) em anidrido acético (10 mL) foi aquecida a 60°C por 4 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado em cromatografia de fase reversa 0,1% de TFA, 70 a 95% acetonitrila para produzir o **Exemplo 249**. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 7,86 - 7,61 (m, 3H), 7,35 - 7,15 (m,

3H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,4, 6,7$ Hz, 1H), 5,37 - 5,17 (m, 1H), 4,21 - 3,96 (m, 5H), 3,92 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 12,5$ Hz, 3H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,26 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 15,6, 7,5$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 10,7, 5,1$ Hz, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 2H), 2,16 (d, $J = 16,3$ Hz, 3H), 2,01 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 13,1$ Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{48}ClN_5O_7S$: 778,30; encontrado: 778,35.

Exemplo 250

[00613] Etapa 1: A uma solução de terc-butil (2R,3S)-3-hidróxi-2-metilazetidina-1-carboxilato (50 mg, 0,267 mmol) em THF seco (1,3 mL), foi adicionado 60% de hidreto de sódio (dispersão de óleo) (15 mg, 0,401 mmol). A temperatura da mistura foi mantida a 0 °C. Depois de concluída a adição, a agitação continuou na mesma temperatura durante 10 min. Em seguida, iodometano (0,02 mL, 0,321 mmol) foi adicionado gota a gota e a temperatura foi deixada subir até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada nessa temperatura por 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer terc-butil (2R,3S)-3-metóxi-2-metilazetidina-1-carboxilato.

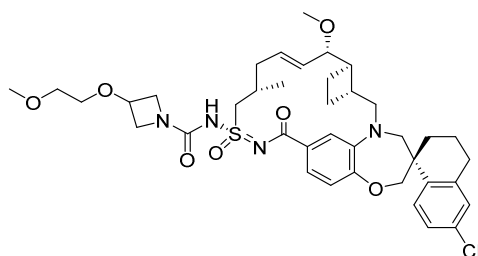


[00614] Etapa 2: A uma solução de terc-butil (2R,3S)-3-metóxi-2-metilazetidina-1-carboxilato (53,7 mg, 0,267 mmol) em álcool isopropílico (1,65 mL), foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano (4M, 0,2 mL, 0,8 mmol). A mistura de reação foi agitada em 50 °C durante 25 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida

para fornecer cloridrato de (2R,3S)-3-metóxi-2-metilazetidina.

[00615] Etapa 3: A uma solução de **Exemplo 109** (10 mg, 0,0167 mmol), cloroformato de nitrofenila (4,04 mg, 0,0201 mmol), e DMAP (4,08 mg, 0,0334 mmol) em DCM (0,4 mL), foi adicionado trietilamina (0,04 mL, 0,29 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 4 horas. Uma solução de cloridrato de (2R,3S)-3-metóxi-2-metilazetidina (11,5 mg, 0,0836 mmol) e trietilamina (0,05 mL, 0,359 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada, e agitada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi redissolvido em DMSO (2 mL) e purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson e eluído com 50 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA para fornecer o **Exemplo 250**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, *J* = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 14,8, 6,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,83 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 3H), 3,65 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,90 - 2,62 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 3H), 1,97 - 1,63 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,31; encontrado: 724,92.

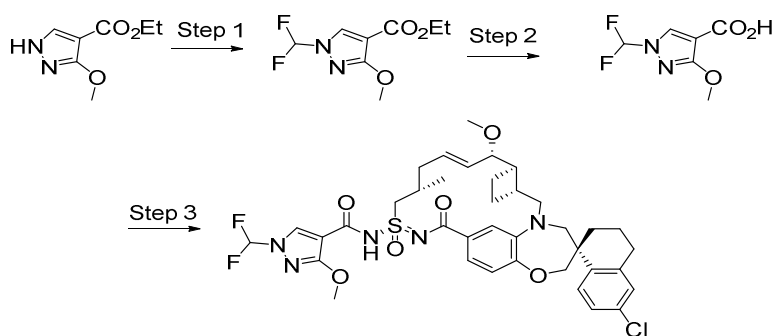
Exemplo 251



[00616] **Exemplo 251** foi preparado da mesma maneira que o **Exemplo 362** com o **Exemplo 109** e cloridrato de 3-(2-metoxietóxi)azetidina. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₅₁ClN₄O₇S: 755,3240; encontrado: 754,79. ¹H RMN (400 MHz,

Metanol-d₄) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 4H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,32 (p, J = 8,6, 7,9 Hz, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 252



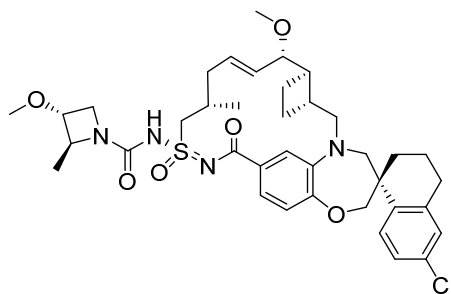
[00617] Etapa 1: A uma suspensão de etil 3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxilato (350 mg, 2,05 mmol) em dioxano (1 mL) e água (0,7 mL), foi adicionado KOH (346 mg, 6,17 mmol). À mistura agitada fez-se borbulhar CHIF₂ gasoso ao longo de 30 minutos. Dois produtos regioisômeros foram formados com a mesma massa em 221 (RT = 0,39 e 0,49). A mistura de reação foi diluída com éter (50 mL), lavada com água seguida por solução de salmoura. O extrato orgânico foi secado em sulfato de sódio para fornecer o produto bruto que foi transportado para a próxima Etapa sem purificação. LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para C₈H₁₁F₂N₃O₂: 220,08; encontrado 220,90.

[00618] Etapa 2: A uma suspensão de etil 1-(difluorometil)-3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxilato (300 mg, 1,36 mmol) em MeOH (3 mL), THF (10 mL) foi adicionado solução de NaOH a 2N (3 mL). A mistura de reação foi agitada em 50 °C por 90 minutos. O solvente foi concentrado e o resíduo bruto foi dissolvido em água (30 mL). Esta solução foi acidificada com 1,5N de HCl por adição gota a gota para manter o pH

~ 2 a 3 e agitada durante 5 minutos. O produto foi filtrado, lavado com água e secado. O produto bruto ácido 1-(difluorometil)-3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxílico foi utilizado para a próxima Etapa. LCMS -ESI+ (m/z): [M+H] Calculado para C₆H₆F₂N₂O₃: 193,03; encontrado 193,02.

[00619] Etapa -3: **Exemplo 252** sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando ácido 1-(difluorometil)-3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxílico e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (dt, *J* = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 14,9, 6,0 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 5H), 3,99 - 3,62 (m, 5H), 3,36 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,79 (dddd, *J* = 22,7, 16,7, 11,7, 5,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,04 (m, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,78 (qd, *J* = 9,4, 8,5, 5,3 Hz, 3H), 1,44 (ddd, *J* = 14,2, 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₄ClF₂N₅O₆S: 772,27; encontrado: 772,04.

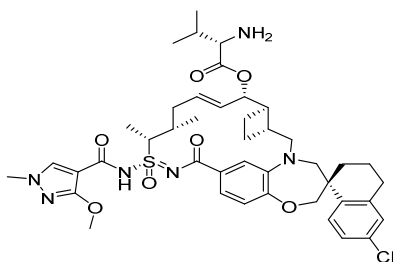
Exemplo 253



[00620] O **Exemplo 253** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 250** usando terc-butil (2S,3R)-3-hidróxi-2-metilazetidina-1carboxilato e **Exemplo 109**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,94 (dt, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,83 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H),

3,77 - 3,69 (m, 3H), 3,65 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,66 (s, 0H), 2,52 - 2,37 (m, 1H), 2,33 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 3H), 2,00 - 1,64 (m, 4H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,44 - 1,24 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,31; encontrado: 724,93.

Exemplo 254

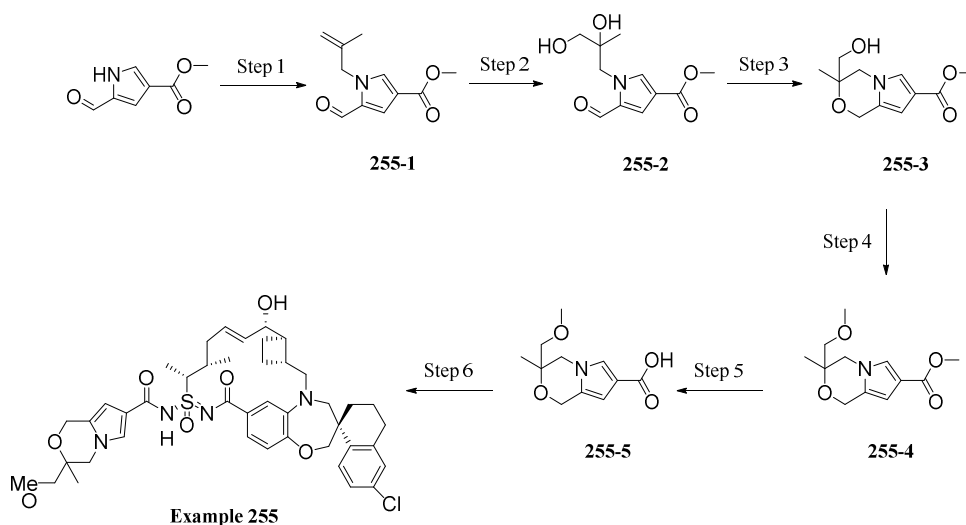


[00621] Exemplo **359** (10 mg, 0,14 mmol), (((9H-fluoren-9-il) metóxi)carbonil)-L-valina (9,21 mg, 0,02 mmol), EDCI.HCl (6,5 mg, 0,034 mmol), e DMAP (3,3 mg, 0,027 mmol) foram combinados em um frasco de 8 mL, e DCM (3 mL) foi adicionado. Essa mistura foi tratada com ondas sonoras por 3 minutos para dissolução completa e agitada a 0 °C por 2 horas. O solvente foi concentrado, e ao produto bruto foi adicionado 20% de piperidina em DMF (2 mL). Esta solução foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa, eluída com 60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA para fornecer o **Exemplo 254**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,98 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 15,1, 8,7$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 4,15 - 3,94 (m, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,25 - 2,94 (m, 2H), 2,85 - 2,59 (m, 2H), 2,35 (d, $J = 35,9$ Hz, 1H), 2,21 - 1,60 (m, 10H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 0,96 (dd, $J = 12,0, 6,9$ Hz, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para

C₄₃H₅₅ClN₆O₇S: 835,35; encontrado: 834,95.

Exemplo 255

[00622] Etapa 1: Uma mistura agitada de 5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato (500 mg, 3,27 mmol), 1-cloro-2-metil-2-propeno (639 μ L, 6,53 mmol), e carbonato de césio (2,03 g, 6,24 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi aquecida a 65 °C. Após 150 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e água (30 mL), salmoura (20 mL), e solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 \times 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 25% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **255-1**.



[00623] Etapa 2: Solução de tetróxido de ósmio (2,5% em peso em álcool terc-butilico, 234 µL, 19 µmol) foi adicionado durante 1 min por meio de uma seringa a uma mistura agitada de **255-1** (387 mg, 1,87 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (6,9 mg, 56 µmol), e 4-metilmorfolina-*N*-óxido (328 mg, 2,80 mmol) em álcool terc-butilico (3,0 mL), água (1,0 mL), e tetra-hidrofurano (1,0 mL) em temperatura ambiente. Após 74 min, a mistura resultante foi aquecida a 90 °C. Após 76 minutos, a

mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e sulfito de sódio (471 mg) e água (1,0 mL) foram adicionados sequencialmente. Após 20 min, a mistura resultante foi filtrada através de celite, e a massa filtrante foi extraída com acetato de etila (100 mL). Os filtrados combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 100% de acetato de etila em diclorometano) para fornecer **255-2**.

[00624] Etapa 3: Ácido trifluoroacético (1,43 mL, 18,7 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma solução agitada de **255-2** (451 mg, 1,87 mmol) em diclorometano (117 mL) e metanol (1,52 mL) em temperatura ambiente. Após 1 minuto, trietilsilano (3,14 mL, 19,6 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa. Após 19 minutos, ácido trifluoroacético (3,58 mL, 46,8 mmol) e trietilsilano (7,48 mL, 46,7 mmol) foram adicionados sequencialmente por meio de uma seringa. Após 55 minutos, solução aquosa saturada de carbonato de sódio (55 mL) foi adicionada, e a mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente. Após 15 minutos, salmoura (30 mL) foi adicionada, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secada em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 70% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **255-3**.

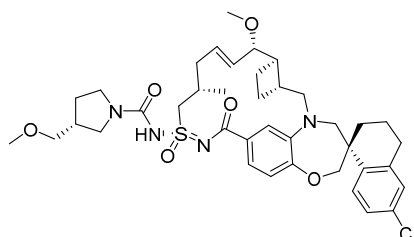
[00625] Etapa 4: Solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 466 µL, 466 µmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma solução agitada de **255-3** (35,0 mg, 155 µmol) em tetra-hidrofurano a 0 °C. Após 6 minutos, iodometano (48,5 µL, 777 µmol) foi adicionado por meio de uma seringa, e a mistura resultante foi aquecida em temperatura ambiente. Após 25 minutos, solução

aquosa saturada de cloreto de amônio (5 mL) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com água (20 mL), foi secada em sulfato de magnésio anidro, foi filtrada, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **255-4**.

[00626] Etapa 5: Solução aquosa de hidróxido de sódio (2,0 M, 900 µL, 1,80 mmol) foi adicionada por meio de uma seringa a uma solução agitada de **255-4** (37,0 mg, 155 µmol) em tetra-hidrofurano (0,65mL) e metanol (1,5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 70 °C. Após 16 horas, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e solução aquosa de cloreto de hidrogênio (2,0 M, 1,0 mL) e salmoura (10 mL) foram adicionadas sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (2 × 15 mL) e acetato de etila (15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, foram filtradas, e foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer **255-5**.

[00627] Etapa 6: Preparação do **Exemplo 255**: **Exemplo 255** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando o **Intermediário 359-4** em vez de **106-4** e usando **255-5** em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,99 - 5,83 (m, 1H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24 - 3,38 (m, 11H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 2,98 - 1,14 (m, 21H), 1,14 - 1,04 (m, 3H). LCMS: 805,1.

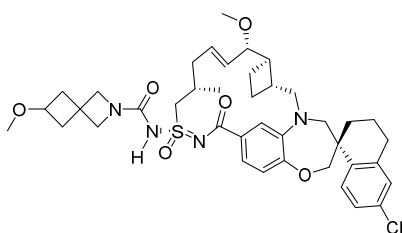
Exemplo 256



[00628] O **Exemplo 256** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e (R)-3-(metóximetil)pirrolidina.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 3,8, 1,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,8, 5,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,59 - 2,40 (m, 4H), 2,35 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,32 (M+H); encontrado: 739,80 (M+H).

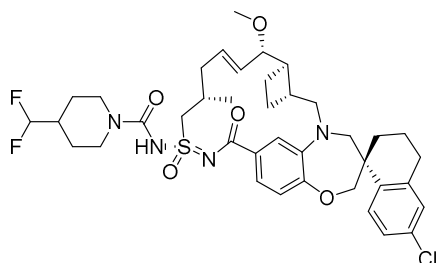
Exemplo 257



[00629] **Exemplo 257** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e cloridrato de 6-metóxi-2-azaspiro[3,3]heptano. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,98 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 9,1, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,57 - 2,42 (m, 4H), 2,35 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 3H), 1,93 (m, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para

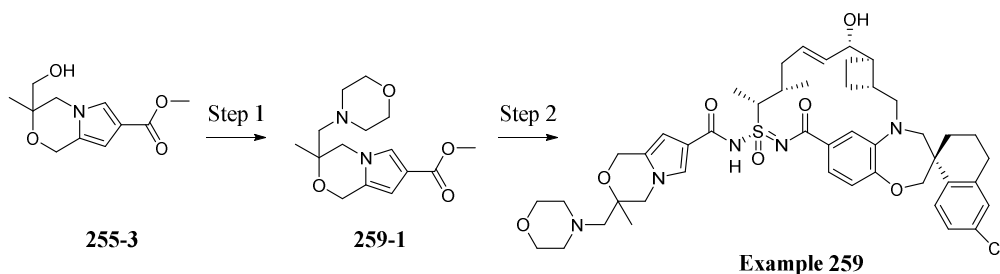
$C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 752,32 (M+H); encontrado: 751,53 (M+H).

Exemplo 258



[00630] **Exemplo 258** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e cloridrato de 4-(difluorometil)piperidina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,89 - 5,61 (m, 1H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (m, 6H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 4H), 2,46 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 2,32 (p, J = 9,2 Hz, 1H), 2,19 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,65 (m, 7H), 1,52 - 1,28 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{39}H_{50}ClF_2N_4O_5S$: 759,31 (M+H); encontrado: 759,33 (M+H).

Exemplo 259

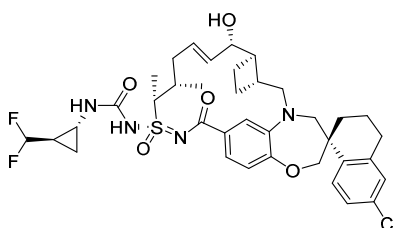


[00631] Etapa 1: Dess–Martin periodinano (85,4 mg, 201 μ mol) foi adicionado a uma solução agitada de **255-3** (32,4 mg, 144 μ mol) em diclorometano (1,0 mL) em temperatura ambiente. Após 45 minutos, solução aquosa de tiosulfato de sódio (1,0 M, 1,0 mL), solução satu-

rada de bicarbonato de sódio (5,0 mL), dietil éter (60 mL), e acetato de etila (60 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (50 mL), a mistura de água e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1:1 v:v, 50 mL), e água (50 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (2,0 mL) e agitado em temperatura ambiente. Morfolina (88,1 μ L, 1,01 mmol), ácido acético (57,6 μ L, 1,01 mmol), e triacetoxiborohidreto de sódio (213 mg, 1,01 mmol) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi aquecida a 45°C. Após 45 minutos, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e solução aquosa saturada de carbonato de sódio (6,0 mL) e acetato de etila (75 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com a mistura de água e salmoura (3:1 v:v, 50 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 9% de metanol em diclorometano) para fornecer **259-1**.

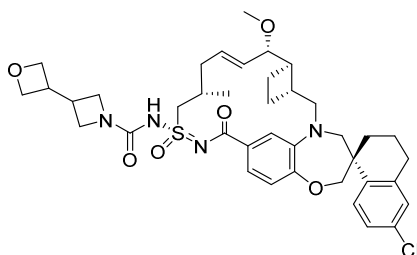
[00632] Etapa 2: Preparação do **Exemplo 259**: **Exemplo 259** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **229** usando **259-1** em vez de **229-3**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 2H), 4,48 - 3,59 (m, 16H), 3,40 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 3,10 - 1,42 (m, 15H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS: 860,1.

Exemplo 260

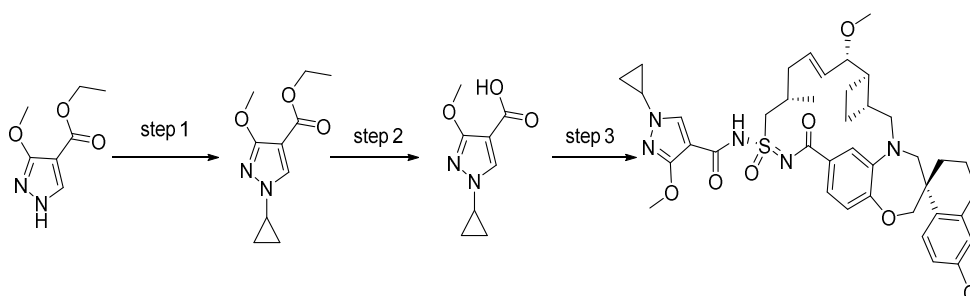


[00633] O **Exemplo 260** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando **Exemplo 359** e cloridrato de (1R,2R)-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,99 - 5,79 (m, 2H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 8,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,96 - 2,68 (m, 3H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,75 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 5H), 1,23 - 1,00 (m, 4H), 1,00 - 0,88 (m, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 731,28 (M+H); encontrado: 731,11 (M+H).

Exemplo 261



[00634] O **Exemplo 261** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 182**, usando 3-(oxetan-3-il)azetidina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (dt, $J = 4,3, 1,9$ Hz, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 5,98 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,37 - 4,12 (m, 3H), 4,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,92 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,91 - 2,66 (m, 3H), 2,47 (dd, $J = 12,2, 7,9$ Hz, 2H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,78 (tt, $J = 17,1, 9,5$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] $^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 737,31; encontrado: 737,06.

Exemplo 262

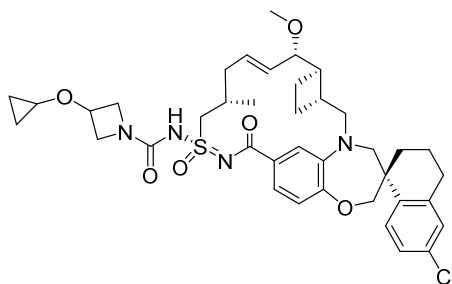
[00635] Etapa 1: Preparação de etil 1-ciclopropil-3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxilato: A mistura de reação de etil 3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxilato (113 mg, 0,66 mmol), ácido ciclopropilborônico (114 mg, 1,33 mmol), acetato de cobre (II) (120,61 mg, 0,66 mmol), 2,2'-bipiridil (103,71 mg, 0,66 mmol) e carbonato de sódio (140,76 mg, 1,33 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 60 °C durante a noite com exposição ao ar. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com 0 a 100% de EtOAc/hexano) para fornecer o composto do título (105 mg).

[00636] Etapa 2: Preparação de ácido 1-ciclopropil-3-metóxi-1H-pirazol-4-carboxílico: A mistura de reação de etil 1-ciclopropil-3-metóxi-pirazol-4-carboxilato (12 mg, 0,057 mmol), NaOH a 2M (0,057 mL) em MeOH (1,0 mL) e água (0,5 mL) foi agitada a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e utilizada na próxima Etapa sem purificação.

[00637] Etapa 3: Exemplo **262** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18**, usando o **Exemplo 109** em vez do **Exemplo 5**, e ácido 2,3-di-hidropirazolo[5,1-b]oxazol-6-carboxílico foi usado ao invés de ácido 3-metoxipropiônico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (dt, *J* = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,3, 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 6H), 3,87 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 8,1, 3,3 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,63 (tt, *J* = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,0, 9,9

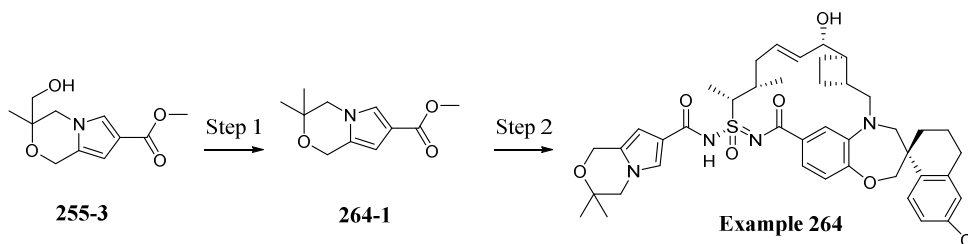
Hz, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,51 (ddd, $J = 22,6, 9,8, 5,5$ Hz, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,12 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H), 1,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,17 - 1,07 (m, 5H), 1,07 - 1,00 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,30; encontrado: 760,83.

Exemplo 263



[00638] **Exemplo 263** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 182**, usando cloridrato de 3-(ciclopropóxi)azetidina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (dt, $J = 4,3, 2,6$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,97 (dt, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,15 (m, 3H), 4,08 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,76 (dd, $J = 9,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,35 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,69 (m, 5H), 1,44 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 1H), 0,68 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,46 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; encontrado: 735,76.

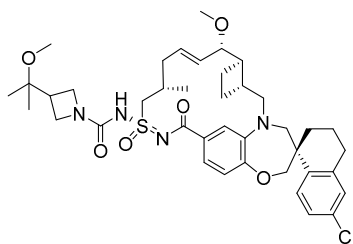
Exemplo 264



[00639] Etapa 1: Di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (58,6 mg, 329 μ mol) foi adicionado a uma mistura agitada de **255-3** (37,0 mg, 164 μ mol) e 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 82 μ mol) em tetra-hidrofurano em temperatura ambiente. Após 5 min, a mistura resultante foi aquecida a 65 °C. Após 35 minutos, a mistura resultante foi aquecida a 80°C. Após 23 horas, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. A massa filtrante foi extraída com acetato de etila (20 mL), e os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em tolueno (14 mL) e 1,4-dioxano (12 mL), foi adicionado tributilstanano (221 μ L, 821 μ mol), e a mistura resultante foi agitada e aquecida a 100°C. Uma solução de 2,2'-(diazeno-1,2-di-il)bis(2-metilpropanonitrila) (8,1 mg, 49 μ mol) em tolueno (1,6 mL) foi adicionado por meio de uma bomba de seringa durante 30 minutos. Após 20 min, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 27% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **264-1**.

[00640] Etapa 2: **Exemplo 264** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **255** usando **264-1** em vez de **255-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetone- d_6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,91 - 3,81 (m, 12H), 3,74 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 3,09 - 1,13 (m, 24H), 1,05 (s, 3H). LCMS: 775,1.

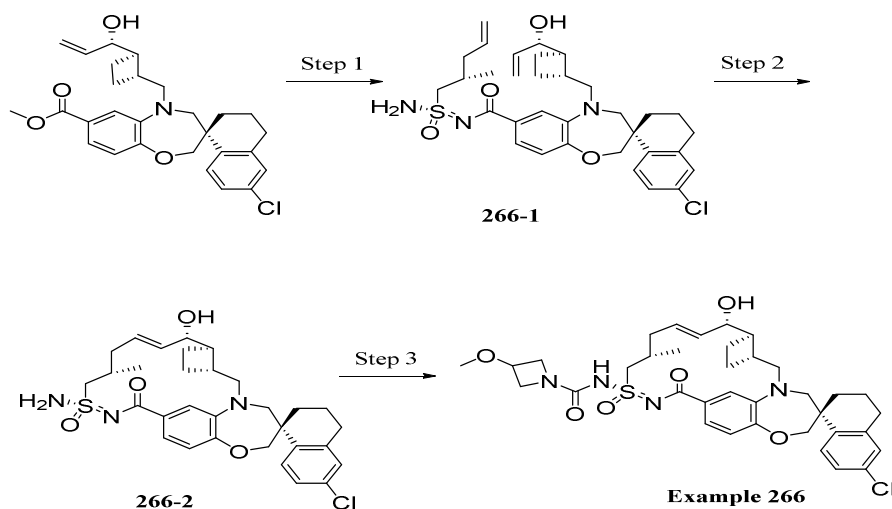
Exemplo 265



[00641] O **Exemplo 265** foi sintetizado da mesma maneira que o

Exemplo 250 usando terc-butil 3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidina-1-carboxilato e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,97 (dt, $J = 14,2$, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2$, 9,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 14,8$, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 5H), 3,83 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,0$, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 3,15 - 2,97 (m, 1H), 2,74 (ddd, $J = 28,0$, 14,0, 7,8 Hz, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,76 (tt, $J = 17,1$, 9,4 Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 753,34; encontrado: 752,98.

Exemplo 266



[00642] Etapa 1: Solução aquosa de hidróxido de sódio (2,0 M, 3,1 mL, 6,2 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa a uma solução agitada de metil (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiail)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato (500 mg, 1,04 mmol) em metanol (14,8 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 60 °C. Após 27,5 horas, a mistura resultante foi deixada para resfriar em temperatura ambiente, acidificado por adição de solução aquosa de cloreto de hidrogênio (1,0 M), e con-

centrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com água, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (52 mL), **109-2-2** (536 mg, 2,08 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (423 mg, 3,46 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Cloridrato de 3-(((Etilimino)metileno)amino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (498 mg, 2,60 mmol) foi adicionado. Após 18 h, acetato de etila e solução aquosa de cloreto de hidrogênio (1,0 M) foram adicionados. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água e salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (2,5 mL), metanol (29 mL), e água (0,16 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Carbonato de potássio (2,39 g, 17,3 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida a 60 °C. Após agitada durante a noite, a mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, e salmoura (8 mL) e a mistura de ácido cítrico (1,0 g) em água (10 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (30 mL) e acetato de etila (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **intermediário 266-1**.

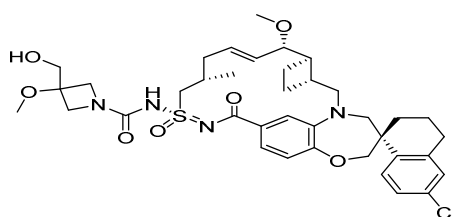
[00643] Etapa 2: Uma mistura agitada de **intermediário 266-1** (500 mg, 817 µmol) e (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno) dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio (102 mg, 163 µmol) em 1,2-dicloroetano (272 mL) foi aquecida a 75 °C. Após 2,5 dias, a mistura resultante foi deixada para resfriar a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel para fornecer o **intermediário**

266-2. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 - 5,95 (m, 2H), 6,06 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,49 - 3,25 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 2,92 - 1,56 (m, 15H), 1,42 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 584,2.

[00644] Etapa 3: Um frasco de 4 dram foi carregado como o intermediário **266-2** (1 equiv, 0,041 mmol, 24 mg), carbonato de difenila (1,3 equiv, 0,053 mmol, 11 mg), N,N-dimetilaminopiridina (2,5 equiv, 0,103 mmol, 13 mg), CH_2Cl_2 (2 mL) e trietilamina (10 equiv, 0,411 mmol, 57 mL), em seguida selado e agitado a 50 °C durante 15 horas. Em um franco separado, cloridrato de 3-metoxiazetidina (10 equiv, 0,411 mmol, 51 mg) foi tratado com CH_2Cl_2 (0,5 mL) e trietilamina (20 equiv, 0,822 mmol, 115 mL). As misturas de reação foram então combinadas e aquecidas para 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e parcialmente purificada por HPLC preparativa (10 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA). As frações contendo o produto desejado por LCMS foram concentradas, dissolvidas em EtOAc e lavadas com água. A camada orgânica foi novamente extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por TLC preparativa em 5:1 EtOAc:MeOH, filtrado através de Celite (eluído com 4:1 EtOAc:MeOH), em seguida, concentrado e purificado novamente por HPLC preparativa (10 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA). As frações limpas combinadas foram liofilizadas para gerar o produto desejado **Exemplo 266**. LCMS-ESI+ (m/z): (M) $^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 696,2748; encontrado: 695,92. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,92 (dt, J =

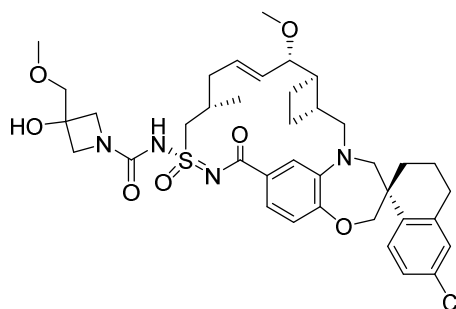
14,0, 6,7 Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 15,2, 8,5$ Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 5H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 3H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,0$ Hz, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,19 - 1,78 (m, 8H), 1,72 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,43 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Exemplo 267



[00645] O **Exemplo 267** foi preparado da mesma maneira que o **Exemplo 362** com o **Exemplo 109** e cloridrato de (3-metóxi-azetidin-3-il)metanol. LCMS-ESI+ (m/z): (M)⁺ calculada para $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 740,3010; encontrado: 739,79. ¹H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (q, $J = 3,8$ Hz, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 14,9, 6,2$ Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 4,02 - 3,79 (m, 5H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,68 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

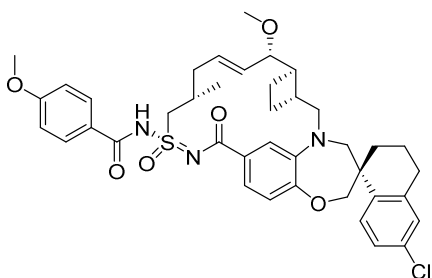
Exemplo 268



[00646] **Exemplo 268** foi preparado da mesma maneira que o **Exemplo 362** com o **Exemplo 109** e ácido 3-(metóximetil)azetidin-3-ol

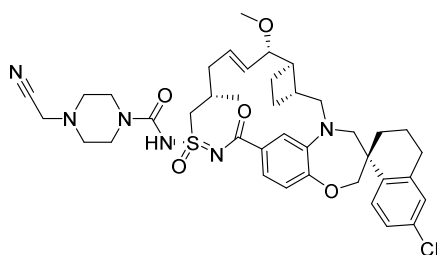
trifluoroacético. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 741,3083; encontrado: 740,83. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,3$, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2$, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 14,8$, 6,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 4H), 3,93 - 3,70 (m, 4H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2$, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Exemplo 269



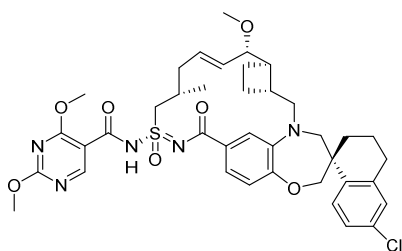
[00647] O **Exemplo 269** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando ácido 4-metoxibenzoico e o **Exemplo 109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 - 7,99 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J = 8,6$, 3,6, 2,1 Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,03 (dt, $J = 14,3$, 6,5 Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 15,2$, 9,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 14,8$, 6,1 Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 9,0$, 3,6 Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,3$, 10,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,70 (m, 2H), 2,48 (td, $J = 12,7$, 5,0 Hz, 2H), 2,39 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,28 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,70 (m, 5H), 1,44 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{46}ClN_3O_6S$: 732,3; encontrado: 732,2.

Exemplo 270



[00648] O **Exemplo 270** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e 2-(piperazin-1-il)acetonitrila. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,91 - 2,71 (m, 3H), 2,61 (s, 4H), 2,47 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 2H), 2,33 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,20 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 749,32 (M+H); encontrado: 749,26 (M+H).

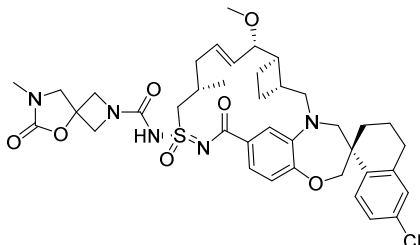
Exemplo 271



[00649] O **Exemplo 271** foi sintetizado de uma maneira similar ao **Exemplo 106** usando ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-carboxílico em vez de 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)ácido acético. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 15,6, 7,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H),

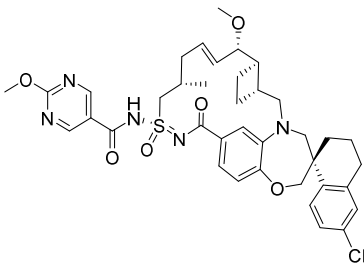
4,09 (s, 3H), 4,04 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,02 - 3,72 (m, 4H), 3,49 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, $J = 15,1, 11,0$ Hz, 1H), 2,97 - 1,37 (m, 16H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 764,1.

Exemplo 272



[00650] **Exemplo 272** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando **Exemplo 109** e cloridrato de 7-metil-5-oxa-2,7-diazaspiro[3,4]octan-6-ona. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (dt, $J = 14,3, 6,7$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,1, 9,2$ Hz, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 6H), 4,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,76 (dd, $J = 9,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,55 - 2,42 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,27 - 2,06 (m, 3H), 1,94 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,45 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 766,30 (M+H); encontrado: 766,10 (M+H).

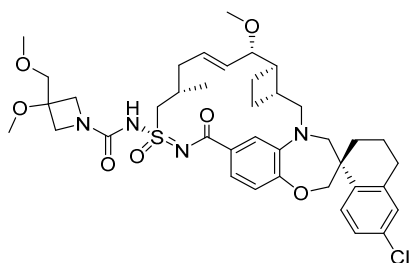
Exemplo 273



[00651] O **Exemplo 273** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando ácido 2-metoxipirimidina-5-carboxílico e **Exemplo 109**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 9,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,99

(dd, $J = 8,4, 3,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,53 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,98 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 16,4, 11,7$ Hz, 3H), 2,53 - 2,18 (m, 2H), 2,16 - 1,99 (m, 1H), 1,95 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,63 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,39 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,27 - 1,19 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada para $H+C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 733,27; encontrado: 734,050 ($M+H$).

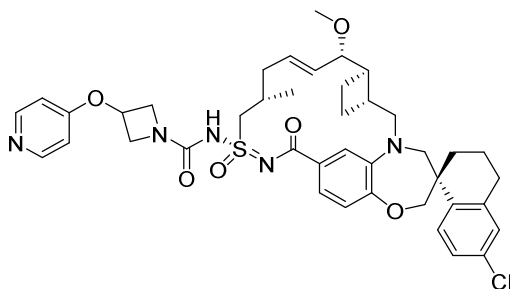
Exemplo 274



[00652] Um frasco de 2-dracmas foi carregado com o **Exemplo 267** (1 equiv, 0,013 mmol, 10 mg) e THF (0,5 mL). Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 2 equiv, 0,027 mmol, 1,1 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. Iodometano (5 equiv, 0,067 mmol, 4,2 mL) foi então adicionado e a mistura de reação foi agitada por mais 30 minutos, ponto em que foi interrompida bruscamente com metanol, concentrada, em seguida, redissolvida em metanol e purificada por HPLC preparativa (60 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA). As frações limpas combinadas foram liofilizadas para gerar o produto desejado **Exemplo 274**. LCMS-ESI+ (m/z): (M)⁺ calculada para $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 754,3167; encontrado: 754,07. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (td, $J = 3,9, 1,9$ Hz, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 14,9, 6,3$ Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 4,01 - 3,78 (m, 5H), 3,74 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,28

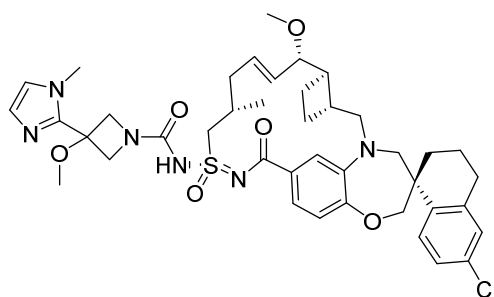
(m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 2,32 (p, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Exemplo 275



[00653] O **Exemplo 275** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 362**, usando o **Exemplo 109** e di-cloridrato de 4-(azetidin-3-ilóxi)piridina. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{41}H_{48}ClN_5O_6S$: 774,3087; encontrado: 773,81. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,3, 6,8$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 5,39 (tt, $J = 6,6, 3,5$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (dd, $J = 14,9, 6,4$ Hz, 1H), 4,26 - 3,96 (m, 4H), 3,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 2H), 2,32 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

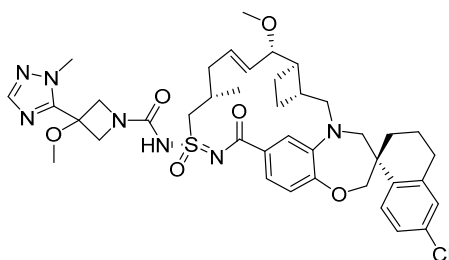
Exemplo 276



[00654] O **Exemplo 276** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e di-cloridrato de 2-(3-

metoxiazetidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,97 (dt, $J = 14,3, 6,6$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,49 - 4,28 (m, 3H), 4,09 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,63 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,33 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,86 (m, 3H), 1,79 (tt, $J = 17,4, 9,5$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$: 791,33 (M+H); encontrado: 791,43 (M+H).

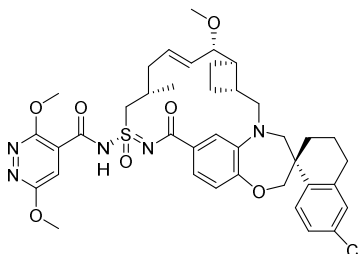
Exemplo 277



[00655] O **Exemplo 277** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 237** usando o **Exemplo 109** e di-cloridrato 5-(3-metóxiazetidin-3-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (dt, $J = 14,2, 6,6$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,56 (m, 4H), 4,34 (dd, $J = 14,8, 6,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 3H), 2,34 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 2,05 - 1,86 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,45 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$:

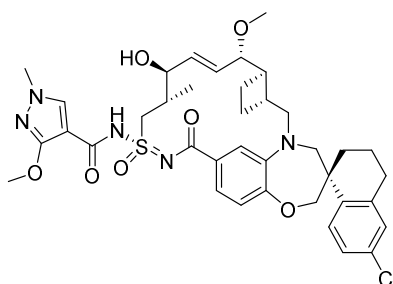
792,32 (M+H); encontrado: 792,25 (M+H).

Exemplo 278



[00656] O Exemplo **278** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando ácido 3,6-dimetoxipiridazina-4-carboxílico em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,23 - 6,08 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 15,3, 7,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,07 - 3,57 (m, 5H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,95 - 1,54 (m, 15H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 764,2.

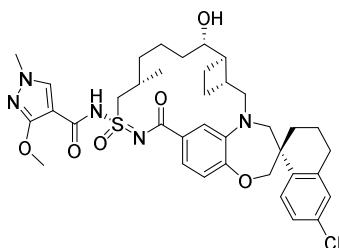
Exemplo 279



[00657] O Exemplo **154** (500 mg, 0,68 mmol) foi combinado com dióxido de selênio (377 mg, 5 equiv.) e 1,4-dioxano (7 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em refluxo e o progresso da reação foi monitorado por LCMS. Após 4 horas (aproximadamente 50 % de conversão), a reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (50 a 100% de ACN/ H_2O com 0,1% de TFA) para fornecer Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ

8,15 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 15,5, 5,3$ Hz, 1H), 5,83 (ddd, $J = 15,5, 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,05 (m, 7H), 3,90 - 3,82 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 2H), 2,51 (br, 2H), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,43 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{46}ClN_5O_7S$: 752,3; encontrado: 751,9.

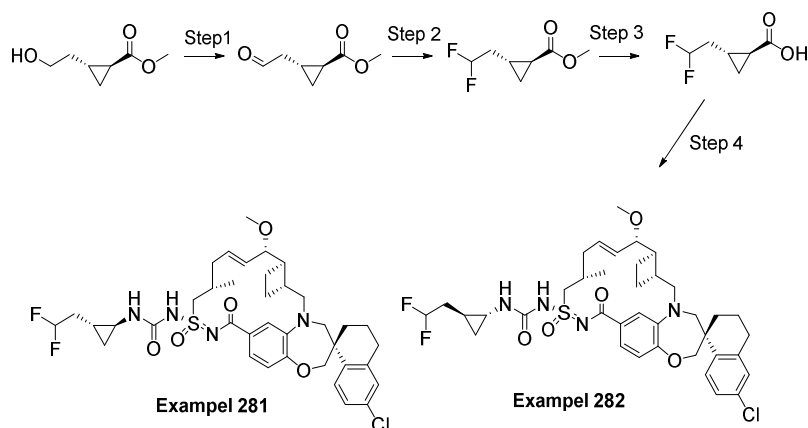
Exemplo 280



[00658] O Exemplo 223 (10 mg, 0,014 mmol) foi combinado com PtO₂ (15 mg, 0,028 mmol) e etanol (0,5 mL) foi adicionado. Um balão de hidrogênio (1 atm) ajustado a um adaptador de vidro foi acoplado ao frasco de fundo redondo. A reação foi agitada sob hidrogênio atmosférico por 5 horas e o progresso da reação foi monitorado por LCMS. Após a conclusão, o frasco de reação foi purgado com uma corrente de argônio. Os sólidos foram filtrados e lavados com etanol adicional. A mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (50 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer o Exemplo **280**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 5H), 4,01 - 3,84 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,58 - 2,21 (m, 3H), 2,12 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 4H), 1,88 - 1,41 (m, 11H), 1,10 (d, $J =$

6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₆ClN₅O₆S: 724,3; encontrado: 724,1.

Exemplo 281 e Exemplo 282



[00659] Etapa 1: A solução bem agitada de metil (1S,2R)-2-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-carboxilato (0,5 g, 3,46 mmol) em DCM (23 mL) a 0 °C sob argônio foi adicionado Dess Martin periodinano (1,76 g, 4,16 mmol) de uma vez, aquecido a temperatura ambiente (20 min) e agitado durante 2 horas. A reação foi resfriada a 0 °C, e interrompida bruscamente com mistura 1:1 de solução aquosa de Na₂S₂O₃ a 1N e NaHCO₃ saturado (40 mL). A solução aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). Solução de DCM combinada foi adicionada a outra mistura 1:1 de solução aquosa de Na₂SO₂O₃ a 1N e NaHCO₃ saturado (20 mL). As camadas de DCM foram combinadas e lavadas com solução de salmoura uma vez, secadas em Na₂SO₄, concentradas e usadas para a próxima Etapa.

[00660] Etapa 2: A uma solução de metil (1S,2R)-2-(2-oxoetil) ciclopropano-1-carboxilato em DCM (17,5 mL) a -78 °C foi adicionado trifluoreto de dietilaminossulfur (DAST) (1,7 g, 10,55 mmol) gota a gota e o banho de resfriamento foi removido. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi interrompida bruscamente com Na₂HCO₃, dividida com água e DCM. A solução aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). A solução de DCM combinada foi secada em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e usada para a próxima Etapa.

[00661] Etapa 3: Ao metil (1S,2R)-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropano-1-carboxilato bruto (300 mg, 1,82 mmol) foram adicionados THF (15 mL), MeOH (3 mL) e LiOH a 1N (3 mL). Esta mistura foi agitada a 65°C durante 90 minutos. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em água (20 mL) e acidificado com HCl a 1,5N por adição gota a gota para manter o pH ~ 2 a 3 e agitado durante 5 min. Um precipitado foi formado, filtrado, lavado com água e secado para fornecer o produto bruto ácido (1S, 2R)-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropano-1-carboxílico utilizado para a próxima Etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s, 1H), 6,09 (tt, *J* = 56,5, 4,5 Hz, 1H), 1,84 (tdd, *J* = 17,5, 7,2, 4,5 Hz, 2H), 1,43 (ddt, *J* = 13,1, 9,8, 7,3 Hz, 2H), 0,97 (dt, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 0,77 (dddd, *J* = 17,6, 8,1, 6,2, 3,9 Hz, 1H).

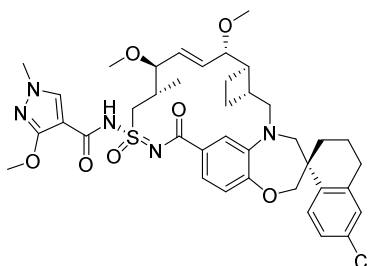
[00662] Etapa 4: À mistura de ácido trans-2-(2,2-difluoroetil) ciclopropano-1-carboxílico (40 mg, 0,26 mmol) em acetonitrila (2 mL) foram adicionados trietilamina (118 uL, 0,84 mmol) e difenil fosforil azida (73,6 mg, 0,26 mmol). A mistura foi então aquecida a 60 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente. A esta mistura foi adicionado Exemplo **109** de uma vez e agitado a 60 °C durante 24 horas. A reação foi concentrada, dissolvida em MeOH (3 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa, eluída com 60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA para produzir dois isômeros Exemplo **281** e Exemplo **282** e a estereoquímica é atribuída arbitrariamente.

[00663] **Exemplo 281:** ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 6,15-5,87 (m, 2H), 5,61 (dt, *J* = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,18 (td, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,87 - 3,70 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 4,1 Hz, 4H), 3,05 (dd, *J* = 15,2, 9,8 Hz, 1H), 2,90 -

2,64 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 38,4$ Hz, 4H), 2,31 - 1,63 (m, 5H), 1,52 - 1,22 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 0,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 0,83 (dt, $J = 9,5, 4,8$ Hz, 1H), 0,70 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; encontrado: 744,75.

[00664] **Exemplo 282:** 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,91 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,22 - 5,76 (m, 1H), 5,67 - 5,51 (m, 1H), 4,16 (ddd, $J = 25,1, 15,0, 8,3$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 3,15 - 2,94 (m, 1H), 2,90 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 1,63 (m, 15H), 1,33 (d, $J = 39,5$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 0,90 - 0,77 (m, 1H), 0,69 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; encontrado: 744,76.

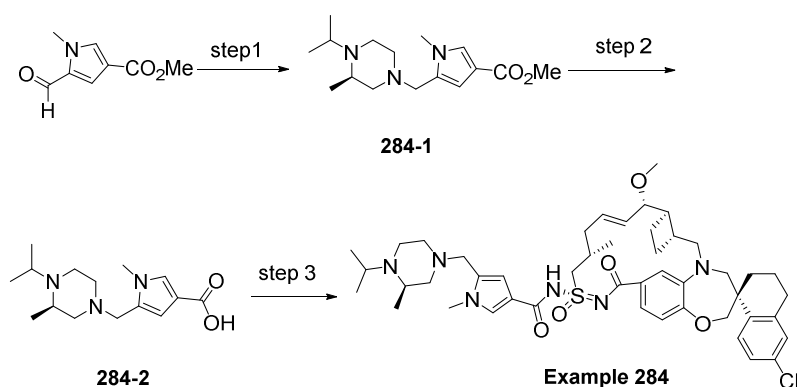
Exemplo 283



[00665] **Exemplo 279** (200 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em DMF (2,7 mL) e hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 22 mg, 0,53 mmol, 2 equiv.) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 min antes de ser adicionado iodometano (76 mg, 0,53 mmol, 2 equiv.). A reação foi então aquecida a 50 °C e o progresso da reação foi monitorado por LCMS. Ao observar uma conversão significativa (aproximadamente 4:1 produto:material de partida), a reação foi resfriada a 0 °C e foi adicionada água (aprox. 5 gotas). O resíduo foi então purificado diretamente por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (60 a 100% ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer o Exemplo **283**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m,

2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,01 (dd, $J = 15,4, 7,8$ Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 15,3, 8,6$ Hz, 1H), 4,06 (m, 6H), 3,9 - 3,8 (m, 7H), 3,73 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 2,52 (br, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{48}ClN_5O_7S$: 766,3; encontrado: 766,0.

Exemplo 284



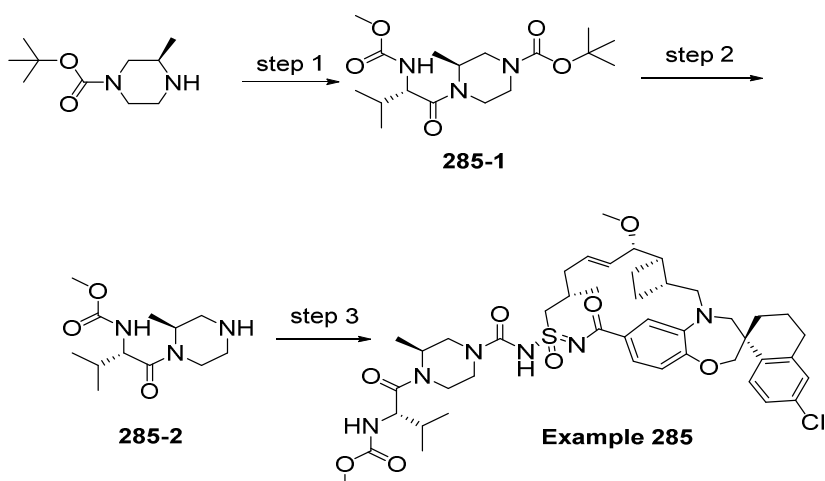
[00666] Etapa 1: Síntese de sal metil 5-[[[(3R)-4-isopropil-3-metil-piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrol-3-carboxilato]bis TFA: A mistura de metil 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxilato (50,0 mg, 0,299 mmol) e (2R)-1-isopropil-2-metil-piperazina (42,5 mg, 0,299 mmol) em DCE (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos antes de triacetoxiboro-hidreto de sódio (95,1mg, 0,449 mmol) ser adicionado. A mistura resultante foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada, redissolvida em uma mistura de água:DMF (5:1 V:V), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson, eluída com 2 a 50% de ACN/ H₂O com 0,1% de TFA. As frações desejadas foram combinadas e secadas por congelamento para fornecer ácido metil 5-[[[(3R)-4-isopropil-3-metil-piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrol-3-carboxilato];2,2,2-trifluoroacético (60,0mg). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para $C_{16}H_{27}N_3O_2$:294,21; encontrado: 293,99.

[00667] Etapa 2: Síntese de ácido 5-[[[(3R)-4-isopropil-3-metil-piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrol-3-carboxílico; sal bis TFA: metil 5-

[[[(3R)-4-isopropil-3-metil-piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrol-3-carboxilato;sal bis TFA (60,0mg, 0,115 mmol) foi dissolvido em uma mistura de MeOH (1,0 mL) e THF (1,0 mL) em temperatura ambiente. NaOH a 1N (1,15 mL, 1,15 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi então aquecida a 50°C por 8 horas. A reação foi concentrada, redissolvida em uma solução de HCl a 1N (1,0 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa, eluída com 2 a 50% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA. As frações desejadas foram combinadas e secadas por congelamento para fornecer o composto do título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₁₅H₂₅N₃O₂:280,19;encontrado: 280,20.

[00668] Etapa 3: Síntese de Exemplo **284**: o mesmo procedimento foi seguido como o Exemplo **18** usando o Exemplo **109** e o **Intermediário 284-2**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 6,20 - 6,07 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 4H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18 - 3,04 (m, 4H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,53 - 2,33 (m, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 8H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₄₇H₆₃ClN₆O₅S:859,43; encontrado: 859,13.

Exemplo 285



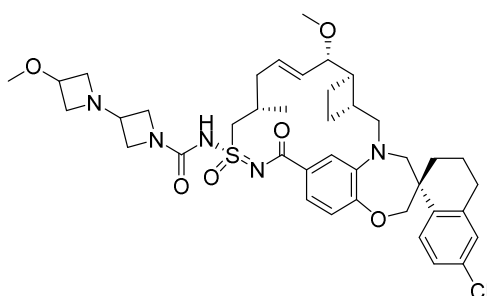
[00669] Etapa 1: Síntese de terc-butil (3S)-4-[(2S)-2-(metóxicarbonilamino)-3-metil-butanoil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato: À mistura de terc-butil (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (250 mg, 1,25 mmol) e ácido (2R)-2-(metóxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (241 mg, 1,37 mmol) em DCM (6,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (358mg, 1,87 mmol) seguido por DMAP (229 mg, 1,87 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com NH₄Cl, NaHCO₃ saturado e salmoura, então foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi purificado por *com-biflash* (0 a 100% de EtOAc/hexanos). As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado (446mg). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₁₇H₃₁N₃O₅: 358,23; encontrado: 358,20.

[00670] Etapa 2: Síntese de metil N-[(1S)-2-metil-1-[(2S)-2-metilpiperazina-1-carbonil]propil]carbamato; sal diHCl: terc-butil (3S)-4-[(2S)-2-(metóxicarbonilamino)-3-metil-butanoil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato (446 mg, 1,25 mmol) da **Etapa 1** foi então dissolvido em DCM (3,0 mL) e tratado com HCl a 4N em 1,4-dioxano (1,25 mL) em temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi concentrada, coevaporada com EtOAc (3x4,0 mL) para fornecer o composto do título (270

mg). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₁₂H₂₃N₃O₃: 258,17; encontrado: 258,17.

[00671] Etapa 3: Síntese de Exemplo **285**: o mesmo procedimento foi seguido como a síntese de Exemplo **75** usando Exemplo **109**, **Intermediário 285-2** e DIEA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,00 - 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 3H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 5H), 3,31 - 3,24 (m, 5H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 1,67 (m, 12H), 1,49 - 1,30 (m, 3H), 1,23 - 1,08 (m, 5H), 1,03 - 0,89 (m, 7H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H⁺ para C₄₅H₆₁ClN₆O₈S: 881,40; encontrado: 880,97.

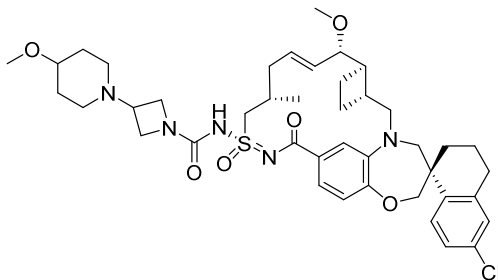
Exemplo 286



[00672] O Exemplo **286** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **182**, usando 1-(azetidin-3-il)-3-metóxi-azetidina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,6, 1,9 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (dt, *J* = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,26 (s, 4H), 3,07 (dd, *J* = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,09 (t, *J* =

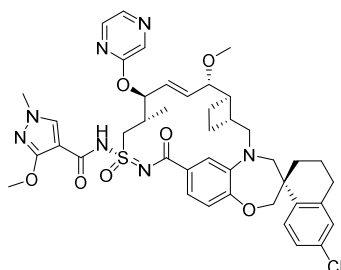
14,3 Hz, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,78 (tt, $J = 17,7, 9,5$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,33; encontrado: 766,11.

Exemplo 287



[00673] **Exemplo 286** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **182**, usando 1-(azetidin-3-il)-4-metóxi-piperidina em vez de rac-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,00 (dd, $J = 14,7, 7,6$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 14,6, 6,7$ Hz, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 3,93 - 3,55 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 3H), 2,58 - 2,42 (m, 3H), 2,34 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,15 (dd, $J = 25,4, 10,7$ Hz, 4H), 2,04 - 1,60 (m, 8H), 1,44 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{42}H_{56}ClN_5O_6S$: 794,36; encontrado: 794,05.

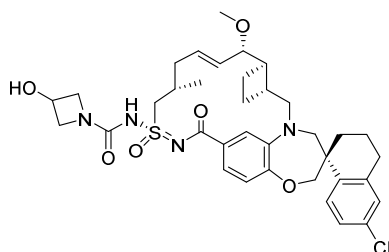
Exemplo 288



[00674] O Exemplo **288** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando 2-fluoropirazina e Exemplo **279**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H),

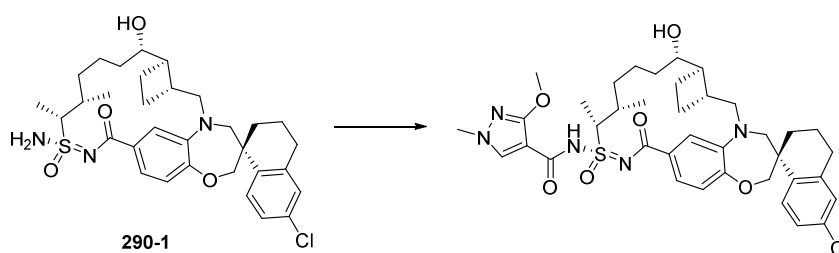
7,43 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J = 15,6, 5,4$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,88 (dd, $J = 15,5, 8,1$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 5H), 3,81 (m, 6H), 3,72 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,2, 10,4$ Hz, 1H), 2,91 - 2,61 (m, 3H), 2,49 (dd, $J = 27,4, 14,6$ Hz, 2H), 2,10 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 2H), 1,73 (dq, $J = 15,0, 8,1, 7,7$ Hz, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{42}H_{48}ClN_7O_7S$: 830,3; encontrado: 829,7.

Exemplo 289



[00675] O **Exemplo 289** foi sintetizado nos métodos semelhantes aqui descritos. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{36}H_{45}ClN_4O_6S$: 697,2821; encontrado: 696,81.

Exemplo 290

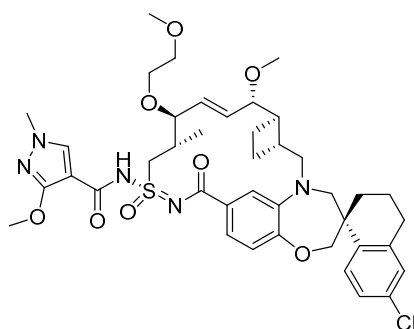


[00676] Síntese de **Intermediário 290-1**: **Intermediário 359-4** (35,0 mg, 0,0585 mmol) foi dissolvido em EtOH (10,0 mL) em temperatura ambiente, PtO_2 (16,0 mg) foi adicionado, a mistura resultante foi degaseificada e hidrogenada em balão de hidrogênio por 1 hora. A reação foi então filtrada através de filtro de disco de PTFE de 0,45 μm . O filtrado foi concentrado, redissolvido em DMF (1,2 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa. As frações desejadas fo-

ram combinadas e secadas por congelamento para fornecer **359-4**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,86 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 15,2$, 9,2 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 4H), 1,51 - 1,23 (m, 7H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 600,26; encontrado: 600,14.

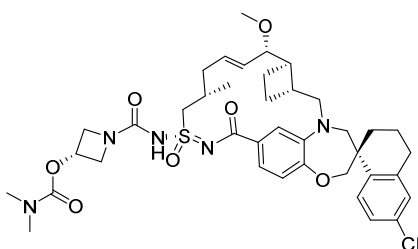
[00677] Síntese do Exemplo **290**: **Intermediário 290-2** (10,0 mg, 0,0137 mmol) e ácido 3-metóxi-1-metil-pirazol-4-carboxílico (2,79mg, 0,0179 mmol) foi misturado em DCM (1,0 mL) em temperatura ambiente. A esta mistura agitada foi adicionado EDCI.HCl (3,41 mg, 0,0179 mmol) e DMAP (2,18 mg, 0,0179 mmol) seguido por DIEA (5,32 mg, 0,041 mmol). A mistura recém-formada foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias e, em seguida, foi concentrada, redissolvida em DMF (1,2 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,51 - 2,20 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,33 (m, 12H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 738,30; encontrado: 737,88.

Exemplo 291



[00678] O Exemplo **291** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando 1-iodo-2-metoxietano e Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 8H), 3,82 (m, 5H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{S}$: 810,3; encontrado: 810,0.

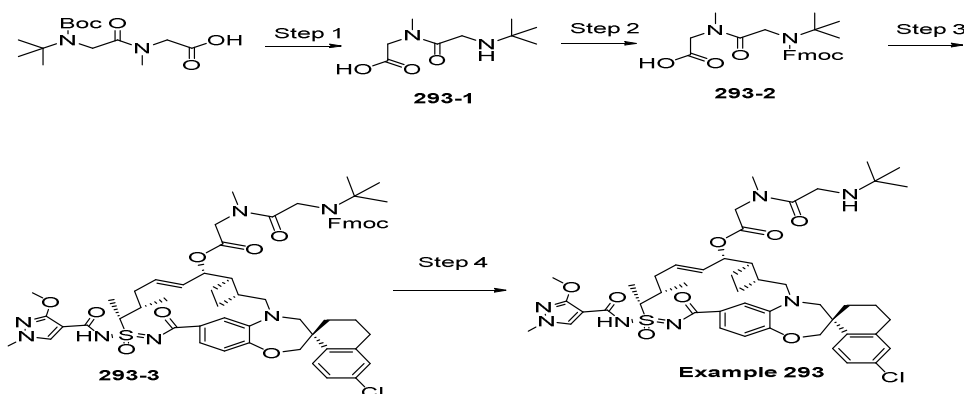
Exemplo 292



[00679] O Exemplo **292** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando azetidin-3-il-dimetilcarbamato ácido bis-clorídrico (preparado da mesma maneira que ácido *trans*-3-aminociclobutil dimetilcarbamato bis-clorídrico (Exemplo **360**-Etapa 1/2) partindo de *tert*-butil 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato em vez de *trans*-3-((*tert*-butóxicarbonil)amino)ciclobutil dimetilcarbamato) e Exemplo **109**, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,96 (dq, J = 14,1, 7,2

Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 15,5, 6,9$ Hz, 4H), 4,13 - 3,90 (m, 4H), 3,83 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,65 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{51}ClN_5O_7S$: 768,31; encontrado: 767,73.

Exemplo 293



[00680] Etapa 1: Preparação de N -($tert$ -butilglicil)- N -metilglicina (**293-1**). A uma solução de N -(N -($tert$ -butóxicarbonil)- N -($tert$ -butil)glicil)- N -metilglicina (600 mg, 1,98 mmol) em DCM (10 mL) a 0 °C foi adicionado TFA (2 mL) lentamente. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante a noite. Em seguida, foi concentrada até a secura e usada na próxima Etapa sem nenhuma purificação adicional. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ calculada para $C_9H_{18}N_2O_3$: 203,14; encontrado: 203,10.

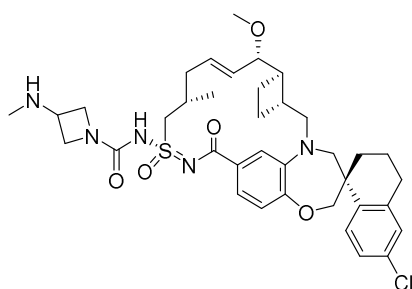
[00681] Etapa 2: Ao intermediário bruto **293-1** (0,4 g, 1,98 mmol) foi adicionado solução aquosa de Na_2CO_3 a 1,0 M (6 mL). A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e cloreto de 9-fluorenilmetóxicarbonila (Fmoc-Cl) (1,03 g, 3,97 mmol) em dioxano (12 mL) foi gradualmente adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas e, em seguida, foi neutralizada com solução aquosa de HCl a 1,0 N (13 mL) a um valor de pH de 2. Foi então extraída com

EtOAc (50 mL × 2). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando 0 a 10% de MeOH em DCM para obter o intermediário **293-2**. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ calculada para $C_{24}H_{28}N_2O_5$: 425,21; encontrado: 425,19.

[00682] Etapa 3: O Intermediário **293-3** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18** usando intermediário **293-2** e Exemplo **359**. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ calculada para $C_{62}H_{72}ClN_7O_{10}S$: 1142,48; encontrado: 1142,08.

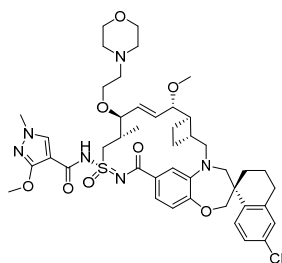
[00683] Etapa 4: A uma solução de intermediário **293-3** (22 mg, 0,20 mmol) em DMF (1,2 mL) foi adicionado piperidina (0,3 mL). A mistura de reação foi agitada durante 20 min e LC/MS mostrou que estava completa. 0,5 ml de água foram adicionados para interromper bruscamente a reação. A mistura em bruto foi diluída com MeOH (2 mL) e purificada por RP-HPLC (gradiente de 30 a 100%, TFA 0,1%) para obter o Exemplo **293**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,94 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 4H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,77 (td, J = 16,8, 15,4, 8,2 Hz, 1H), 5,44 (ddd, J = 37,1, 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 28,4 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 4,4 Hz, 5H), 4,03 - 3,84 (m, 5H), 3,79 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,69 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,59 - 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 5H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 9,4 Hz, 9H), 1,17 (q, J = 3,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ $[M+H]$ calculado para $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; encontrado: 920,20.

Exemplo 294



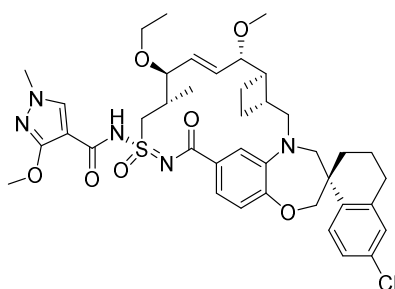
[00684] O **Exemplo 294** foi sintetizado no método similar aqui descrito. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₈ClN₅O₅S: 710,3137; encontrado: 710,03.

Exemplo 295



[00685] O **Exemplo 291** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 283** usando 4-(2-iodoetil)morfolina e o **Exemplo 279**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,9, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 9H), 3,99 - 3,76 (m, 8H), 3,76 - 3,57 (m, 4H), 3,59 - 3,38 (m, 4H), 3,36 - 3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,47 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₄H₅₇ClFN₆O₈S: 865,4; encontrado: 865,4.

Exemplo 296

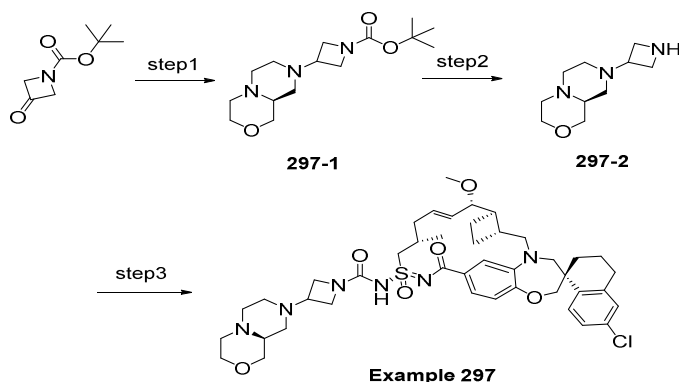


[00686] O Exemplo **296** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando iodoetano e o Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 5H), 3,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,82 (m, 5H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,61 (dq, J = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,23 - 1,12 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 780,3; encontrado: 780,1.

Exemplo 297

[00687] Etapa 1: À mistura de terc-butil 3-oxoazetidina-1-carboxilato (50,0 mg, 0,292 mmol) e (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinadi-cloridrato (62,8 mg, 0,292 mmol) em DCE (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado Trietilamina (59,1 mg, 0,584 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 min e foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (92,9 mg, 0,438 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi então misturada com MeOH, o precipitado foi filtrado, o filtrado foi purificado por combiflash (4g de gel de sílica, 0 a 10% de 2,0N MeOH/EtOAc). As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer **297-1**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 3,94 - 3,75 (m, 5H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,24 (t, J = 10,7 Hz,

1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,68 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,54 (dt, $J = 10,8, 2,3$ Hz, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,68 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para $C_{15}H_{27}N_3O_3$: 298,21; encontrado: 297,98.

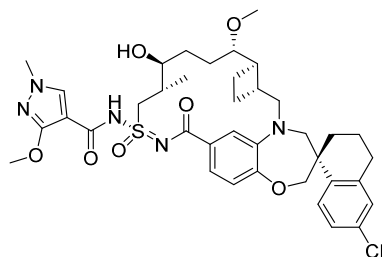


[00688] Etapa 2: Intermediário **297-1** (53,2mg, 0,179 mmol) foi dissolvido em DCM (1,0 mL) em temperatura ambiente. HCl a 4 N em 1,4-dioxano (0,224 mL, 0,894 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Uma reação foi concentrada e coevaporada com EtOAc (3x2,0 mL) para fornecer **297-2**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 - 4,00 (m, 7H), 3,94 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,71 - 3,50 (m, 5H), 3,46 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,24 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para $C_{10}H_{19}N_3O$: 198,15; encontrado: 198,15.

[00689] Etapa 3: Síntese do Exemplo **297**: A uma solução do Exemplo **109** (10,0mg, 0,0167 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionado acetonitrila (2,0 mL). À mistura foi adicionado DMAP (10,2 mg, 0,084 mmol) e carbonato de difenila (28,6mg, 0,134 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura agitada foi adicionado (9aS)-8-(azetidin-3-il)-3,4,6,7,9,9a-hexa-hidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazinatricloridrato (20,5mg, 0,069 mmol) seguido por DIEA (32,4mg, 0,25 mmol). A reação foi então aquecida a 50°C por 5 horas antes de ser concentrada, redissolvida em DMF (1,2 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson. As

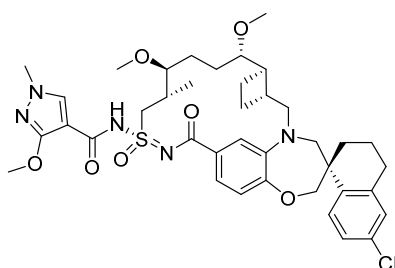
frações desejadas foram combinadas e concentradas. O resíduo foi diluído com água e secado por congelamento para fornecer o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,21 - 3,97 (m, 5H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 13H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 3H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 4H), 2,00 - 1,68 (m, 7H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 821,37; encontrado: 821,07.

Exemplo 298



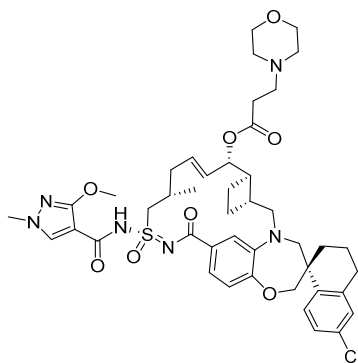
[00690] O **Exemplo 298** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **280** usando o Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,09 (m, 6H), 3,82 (m, 5H), 3,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,37 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,11 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,9 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,67 - 1,39 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 754,3; encontrado: 754,1.

Exemplo 298



[00691] Exemplo **299** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **280** usando o Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,08 (m, 7H), 3,82 (m, 5H), 3,71 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,77 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (q, J = 11,3, 9,2 Hz, 4H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 768,3; encontrado: 768,1.

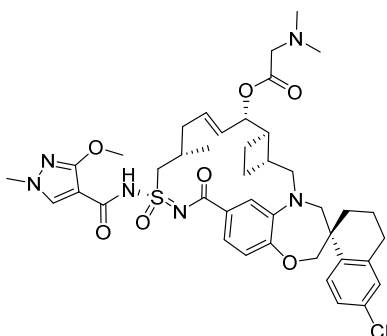
Exemplo 300



[00692] A uma solução agitada de ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (6 mg, 0,038 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (10,75 mg, 0,069 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (8,45 mg, 0,069 mmol) em DCM (5mL) foi adicionado o Exemplo **223** (25 mg, 0,035 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM e água e extraída em DCM. A fase orgânica foi secada

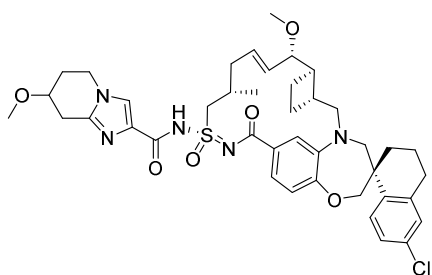
em MgSO_4 , filtrada, concentrada e purificada em cromatografia de fase reversa 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o Exemplo **300**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 11,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 15,6, 6,2 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,07 - 3,88 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 61,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,18 (m, 3H), 3,13 - 2,58 (m, 6H), 2,48 - 2,21 (m, 3H), 2,07 - 1,47 (m, 13H), 1,40 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,96 - 0,70 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{55}\text{ClN}_6\text{O}_8\text{S}$: 862,35; encontrado: 862,95.

Exemplo 301



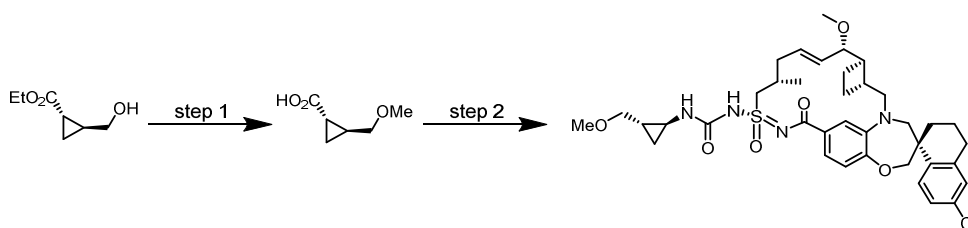
[00693] O Exemplo **301** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **404** usando dimetilglicina e Exemplo **223**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio d) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 15,7, 5,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,55 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,87 (m, 5H), 3,90 - 3,66 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 28,4, 13,1 Hz, 3H), 3,04 (s, 5H), 2,78 (d, J = 12,3 Hz, 5H), 2,49 - 2,15 (m, 5H), 2,11 - 1,91 (m, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 4H), 1,38 - 1,13 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{S}$: 807,32; encontrado: 806,99.

Exemplo 302



[00694] **Exemplo 302** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 18**, usando o **Exemplo 109** em vez do **Exemplo 5**, e ácido 7-metóxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico foi usado ao invés de ácido 3-metóxi-2-propionico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 19,0, 8,6, 2,3$ Hz, 3H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,07 (dt, $J = 14,2, 6,5$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,3$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 14,6, 6,2$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,91 - 3,76 (m, 3H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27 (s, 4H), 3,07 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,57 - 2,28 (m, 5H), 2,17 (dt, $J = 30,1, 13,2$ Hz, 4H), 2,03 - 1,85 (m, 3H), 1,77 (dq, $J = 17,4, 9,1$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,16 - 1,05 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 776,32; encontrado: 776,29.

Exemplo 303



[00695] Etapa 1: Preparação de ácido (1S,2S)-2-(metóximetil)ciclopropano-1-carboxílico: Uma solução de etil (1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato (640 mg, 4,44 mmol) foi suspensa em THF (44 mL), resfriada a 0 °C e tratada com NaH (213 mg, 8,88 mmol). Após 15 minutos, iodeto de metila (1,38 mL, 22,2 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora, EtOH (22 mL) foi adicionado

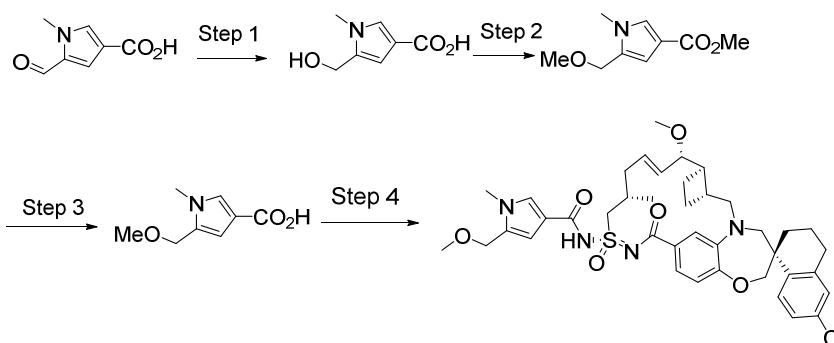
cuidadosamente seguido por NaOH a 2M (22 mL, 44 mmol). A mistura de reação foi então aquecida a 65 °C e agitada a esta temperatura durante 18 horas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e vertida em um funil de separação contendo HCl a 10%. A camada aquosa foi extraída 3x com DCM. Os orgânicos combinados foram secados em MgSO₄, então filtrados e concentrado sob pressão reduzida para fornecer ácido (1S, 2S)-2-(metóximetil)ciclopropano-1-carboxílico (282 mg), que foi realizado sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio *d*) δ 3,43 - 3,30 (m, 4H), 3,26 (dd, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 1,76 (dddd, *J* = 12,8, 10,4, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 0,93 (ddd, *J* = 8,2, 6,3, 4,3 Hz, 1H).

[00696] Etapa 2: Preparação do Exemplo **303**: ácido (1S,2S)-2-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxílico (112 mg, 0,861 mmol) foi suspenso em PhMe (1 mL), em seguida, tratado com difenil fosforil azida (0,18 mL, 0,84 mmol) e trimetilamina (0,14 mL, 1,0 mmol). A mistura de reação agitada foi aquecida a 80 °C e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. O Exemplo **109** (50 mg, 0,084 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada foi aquecida a 50°C durante 4 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, 5% de ácido cítrico e salmoura, em seguida secada em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (0% a 40% de MeOH/EtOAc) e, em seguida, repurificado por HPLC para fornecer Exemplo **303**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio *d*) δ 7,80 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 6,57 (m, 5H), 6,00 (dt, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 41,7, 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,40 - 3,88 (m, 3H), 3,88 - 3,49 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,38 - 3,18 (m, 5H), 3,18 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,52 (m, 3H), 2,52 - 2,08 (m, 5H), 2,08 - 1,49 (m, 7H), 1,48 - 1,19 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (dt, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 1H), 0,75 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+: cal-

culado para $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); encontrado: 725,8 (M+H).

Exemplo 304

[00697] Etapa 1: Boro-hidreto de sódio (494 mg, 13,1 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxílico (500 mg, 3,27 mmol) em metanol (10 mL). Após 2 horas, mais Boro-hidreto de sódio (494 mg, 13,1 mmol) foi adicionado. Após 5 horas, a reação foi interrompida bruscamente com água (5 mL). O metanol foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases aquosas foram diluídas com ACN e submetidas à liofilização, fornecendo sal de sódio de ácido 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.



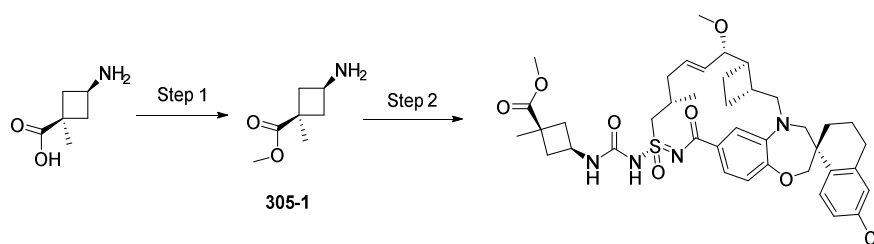
[00698] Etapa 2: o sal de sódio de ácido 5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico acima (507 mg, 3,27 mmol) foi suspenso em tetra-hidrofurano (25 mL) e *N*-metil-2-pirrolidona (10 mL). Suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (250 mg, 6,54 mmol) foi adicionada. Após 5 minutos, iodometano (0,61 mL, 9,8 mmol) foi adicionado. Após 16 horas, suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (250 mg, 6,54 mmol) foi adicionada. Após 5 minutos iodometano (0,61 mL, 9,8 mmol) foi adicionado. Após 4 dias, a reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (50 mL), 5% de cloreto de lítio (2x) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia rápida (0 a 100% de acetato de etila/hexanos). As frações contendo o produto foram combinadas e o

solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo metil 5-(metóximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

[00699] Etapa 3: Uma solução de hidróxido de lítio a 1 N (2,0 mL, 2,0 mmol) foi adicionada uma solução de metil 5-(metóximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato (138 mg, 0,75 mmol) em metanol (10 mL). A solução foi agitada a 40 °C durante 18 horas. A reação foi resfriada e o pH foi ajustado a 2 com ácido clorídrico a 1 N. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, e secado em sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo ácido 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

[00700] O **Exemplo 304** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 18 usando ácido 5-(metóximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e Exemplo 109. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 6,22 - 6,08 (m, 1H), 5,60 - 5,46 (m, 2H), 4,47 - 4,33 (m, 3H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,96 (d, J = 11,9 Hz, 0H), 3,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,04 (dd, J = 15,2, 9,6 Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,49 - 1,28 (m, 1H), 1,08 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 749,31 (M+H); encontrado: 749,85 (M+H).

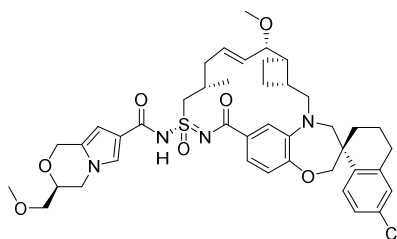
Exemplo 305



[00701] Etapa 1: Síntese de **305-1**: À mistura de ácido 3-amino-1-metil-ciclobutanecarboxílico (250mg, 1,94 mmol) em MeOH (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado HCl a 4N em 1,4-dioxano (1,94 mL, 7,74 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A reação foi concentrada, coevaporada com EtOAc (3x), e posteriormente secada na linha de vácuo para fornecer **305-1**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

[00702] Etapa 2: O Exemplo **305** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando o Exemplo **109** e **305-1** e DIEA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 - 5,98 (m, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,53 - 2,35 (m, 5H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 2,00 - 1,71 (m, 7H), 1,48 - 1,40 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H^+ para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$: 767,32; encontrado: 766,77.

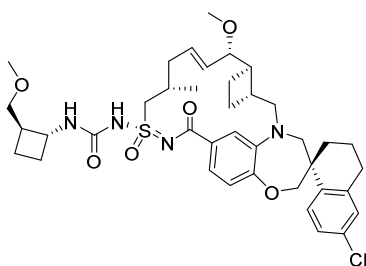
Exemplo 306



[00703] O Exemplo **306** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **214** usando (S)-2-(metóximetil)oxirano em vez de (R)-2-(metóximetil)oxirano. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, J = 8,5

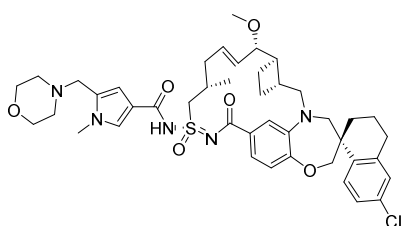
Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23 - 6,10 (m, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,5, 8,0$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,26 - 3,94 (m, 5H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,64 (dd, $J = 10,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 15,1, 10,4$ Hz, 1H), 2,96 - 1,39 (m, 16H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS: 791,0.

Exemplo 307



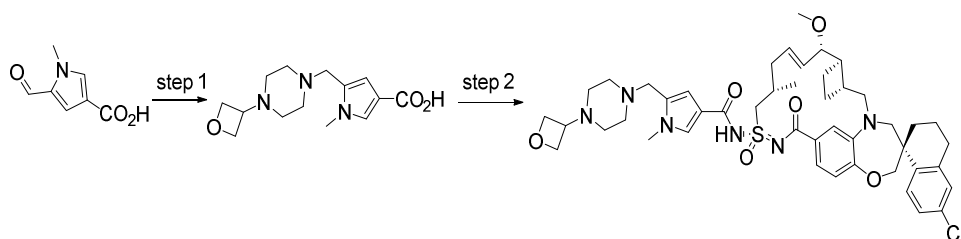
[00704] **Exemplo 307** foi sintetizado da mesma maneira que o **Exemplo 75** usando (1R,2R)-2-(metóximetil)ciclobutan-1-amina e Exemplo 109. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 20,9, 8,3$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (dd, $J = 19,9, 7,0$ Hz, 3H), 3,91 - 3,63 (m, 4H), 3,46 (dd, $J = 11,2, 5,8$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 15,1, 10,2$ Hz, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 35,2$ Hz, 4H), 2,20 (dd, $J = 23,2, 5,7$ Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,56 - 1,40 (m, 3H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 0,61 (s, 1H), 0,12 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H). LCMS-ESI $^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,32; encontrado: 738,84.

Exemplo 308



[00705] O **Exemplo 308** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando o Exemplo **109** e ácido 1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (preparado de ácido 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxílico e morfolina usando procedimento similar ao Exemplo **309**-Etapa 1). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 12,9, 2,1$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,20 (dd, $J = 15,1, 7,7$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 15,4, 8,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,15 (dd, $J = 14,7, 7,1$ Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 15,2, 10,7$ Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,65-2,44 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 15,2$ Hz, 3H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 804,35 (M+H); encontrado: 804,56 (M+H).

Exemplo 309

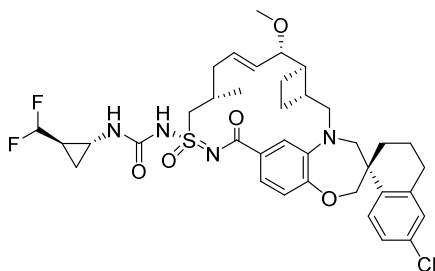


[00706] Etapa 1: 1-(Oxetan-3-il)piperazina foi adicionada a uma solução do ácido 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 0,327 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Boro-hidreto de sódio (346 mg, 9mmol) e metanol (0,5 mL) foram adicionados. Após 2 horas, a reação foi interrompida bruscamente com água (2 mL) e ácido trifluoroacético (0,3 mL). A solução foi submetida a HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram combinadas e submetidas à liofilização, fornecendo ácido 1-metil-5-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,8$

Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,64 (dd, $J = 7,0, 5,6$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,83 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 - 3,10 (m, 4H), 2,81 (s, 5H).

[00707] Etapa 2: O Exemplo **308** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando o Exemplo **109** e ácido 1-metil-5-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 14,4, 2,1$ Hz, 2H), 6,98 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 15,4, 8,3$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,66 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,20 (d, $J = 14,2$ Hz, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 0H), 3,65 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,76 (dq, $J = 16,7, 8,7, 7,4$ Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,30 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,84 (s, 0H), 1,40 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$: 859,39 (M+H); encontrado: 859,46 (M+H).

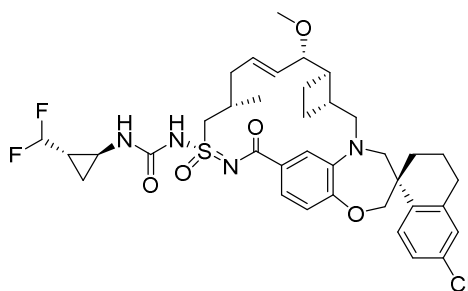
Exemplo 310



[00708] O Exemplo **310** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **75** usando (1R,2R)-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina, trietilamina e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 5,83 (td, $J = 57,3, 4,2$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,2,$

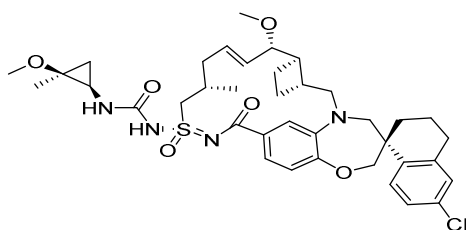
10,2 Hz, 1H), 2,78 (ddd, $J = 22,7, 18,6, 10,0$ Hz, 3H), 2,45 (dt, $J = 34,4, 13,8$ Hz, 3H), 2,21 (dd, $J = 14,9, 6,4$ Hz, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,82 (dt, $J = 21,0, 8,2$ Hz, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,43 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,09 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,04 - 0,85 (m, 1H). LCMS-ESI+: calculada para LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); encontrado: 731,13 (M+H).

Exemplo 311



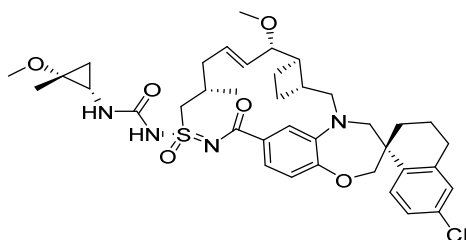
[00709] O **Exemplo 311** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **75** usando (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina, trietilamina e Exemplo **109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 1H), 5,84 (td, $J = 57,6, 4,0$ Hz, 1H), 5,48 (dd, $J = 15,2, 9,3$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 14,1, 6,9$ Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,01 (dd, $J = 15,2, 10,0$ Hz, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,58 (dd, $J = 12,3, 6,2$ Hz, 1H), 2,41 (dq, $J = 27,3, 9,2, 8,2$ Hz, 2H), 2,18 - 2,01 (m, 3H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,76 (ddt, $J = 28,8, 18,5, 9,4$ Hz, 2H), 1,55 - 1,30 (m, 3H), 1,06 (m, 4H), 0,92 - 0,79 (m, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); encontrado: 731,02 (M+H).

Exemplo 312

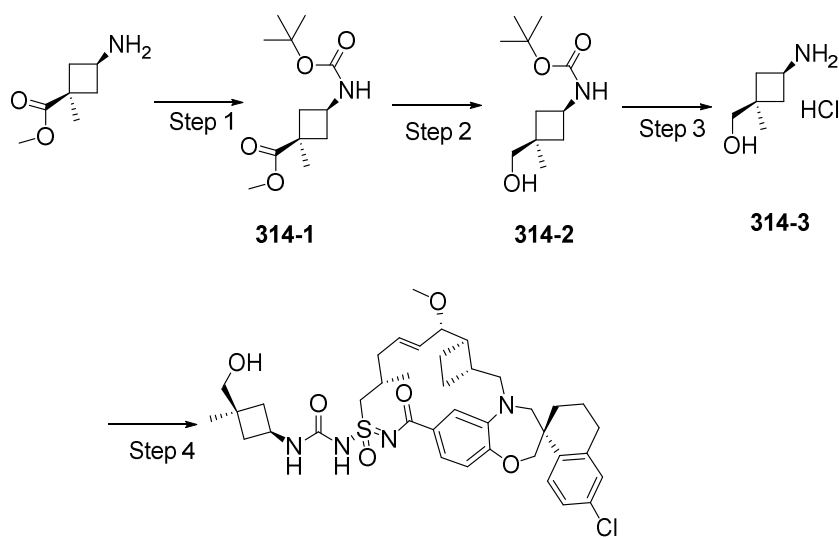


[00710] O **Exemplo 312** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **75** usando (1R,2S)-2-metóxi-2-metilciclopropan-1-amina, trietilamina e Exemplo **109**. A estereoquímica é arbitrariamente atribuída, porém não é absoluta. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 4H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 1H), 0,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H). LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31 (M+H); encontrado: 726,03 (M+H).

Exemplo 313



[00711] O **Exemplo 313** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **312** usando (1S,2R)-2-metóxi-2-metilciclopropan-1-amina, trietilamina e Exemplo **109**. A estereoquímica é arbitrariamente atribuída, porém não é absoluta. LCMS-ESI+: calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31 (M+H); encontrado: 726,20 (M+H).

Exemplo 314

[00712] Etapa 1: Síntese de **314-1**: À mistura de sal de HCl de metil 3-amino-1-metil-ciclobutanocarboxilato (248 mg, 1,38 mmol) em DCM (6,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado DIEA (537 mg, 4,15 mmol) seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (362 mg, 1,66 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc, lavada com 1N de HCl, NaHCO₃ sat., salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada, novamente secada na linha de vácuo para fornecer **314-1**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,88 - 4,68 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H).

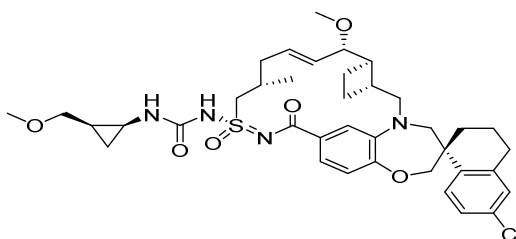
[00713] Etapa 2: Síntese de **314-2**: **314-1** (337 mg, 1,39 mmol) foi dissolvida em THF (7,0 mL), resfriada para 0 °C, super-hidreto a 1,0N em THF (2,77 mL, 2,77 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente enquanto o gelo derretia durante a noite. A reação foi lentamente saciada com NH₄Cl saturado, e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer um produto cru. O produto cru foi purificado por combiflash (12 g de sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc / hexanos), detectado por detector ELS. Frações de-

sejadas foram combinadas e concentradas para fornecer **314-2** (110,0 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15 - 1,09 (m, 3H).

[00714] Etapa 3: Síntese de **314-3**: **314-2** (110 mg, 0,51 mmol) foi tratada com DCM (2,0 mL) e HCl a 4N em 1,4-dioxano (0,5 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada, coevaporada com EtOAc (3 x 3,0 mL) e novamente secada na linha de vácuo para fornecer **314-3**.

[00715] Etapa 4: Exemplo **314** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando Exemplo **109** e **314-3** e DIEA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 - 6,00 (m, 1H), 5,68 - 5,56 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 3H), 2,25 - 2,01 (m, 6H), 1,98 - 1,74 (m, 8H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,32; encontrado: 738,88.

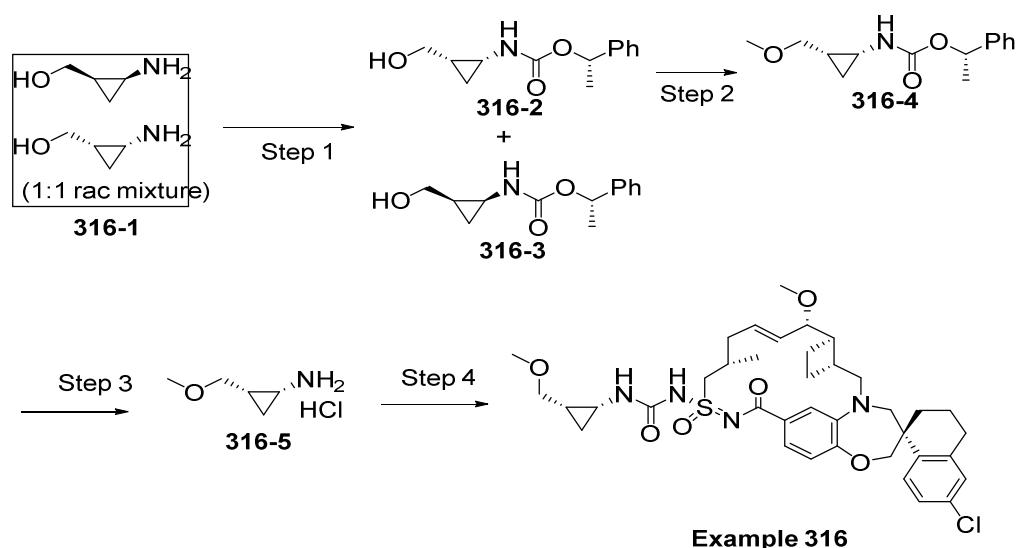
Exemplo 315



[00716] O Exemplo **315** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **316**, usando intermediário **316-3** e Exemplo **109**. A configuração absoluta dos estereocentros de cis ciclopropano não foi determinada e é indicada arbitrariamente. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,3134; encontrado: 724,89. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J =

8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,2, 8,9$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 14,8, 6,6$ Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 8,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 3H), 2,54 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,02 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,02 (ddd, $J = 9,0, 7,4, 5,7$ Hz, 1H), 0,53 (td, $J = 6,0, 4,4$ Hz, 1H).

Exemplo 316



Legenda: mistura racêmica

[00717] Etapa 1: Uma solução de rac-[(1R*,2S*)-2-aminociclopropil]metanol (1 equiv., 3,44 mmol, 300 mg) em trietilamina (4 equiv., 13,8 mmol, 1,92 mL) e THF (15 mL) foi tratada com (4-nitrofenil)[(1S)-1-feniletil]carbonato (1 equiv., 3,44 mmol, 989 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada e purificada por cromatografia de sílica-gel (EtOAc/hexanos) para fornecer o produto desejado como uma mistura de diastereômeros **316-2/316-3** (375 mg). A mistura diastereomérica foi purificada por SFC quiral (coluna IC, 15% de EtOH) para fornecer **316-2** ($R_T = 1,52$ minuto; 186 mg) e **316-3** ($R_T = 1,14$ min; 191 mg). A

estereoquímica absoluta de **316-2** e **316-3** não foi determinada e é indicada arbitrariamente.

[00718] **Intermediário 316-2:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,81 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,96 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,18 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,62 (q, J = 6,9, 6,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,39 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 0,93 (ddd, J = 9,3, 7,2, 5,7 Hz, 1H), 0,28 (td, J = 6,3, 4,2 Hz, 1H).

[00719] **Intermediário 316-3:** ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,82 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,20 - 2,94 (bs, 1H), 3,03 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (ddp, J = 13,6, 6,7, 4,0, 3,4 Hz, 1H), 0,93 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 0,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

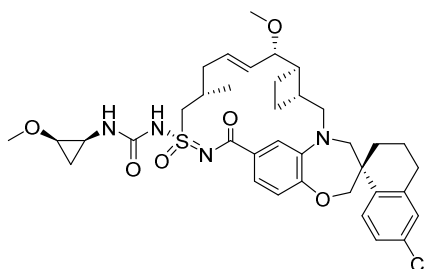
[00720] Etapa 2: A uma solução de intermediário **316-2** (1 equiv., 0,149 mmol, 35 mg) em CH_2Cl_2 (0,75 mL) foi adicionado sequencialmente peneiras moleculares em pó, 4 Å (1 peso equiv., 35 mg), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (2,5 equiv., 0,372 mmol, 79,7 mg) e 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (2 equiv., 0,298 mmol, 44,0 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, filtrada através de Celita, e eluída com EtOAc. O filtrado foi lavado com HCl a 1 N, água, e salmoura em seguida secado com sulfato de sódio, filtrado e concentrado. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia de sílica-gel (EtOAc/hexanos) para fornecer o intermediário desejado **316-4**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,42 - 7,26 (m, 5H), 5,82 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,26 - 4,88 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,72 (tdd, J = 6,9, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (ddt, J = 15,1, 8,6, 6,3 Hz, 1H), 1,00 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 0,50 (q, J = 5,4 Hz, 1H).

[00721] Etapa 3: **Intermediário 316-4** foi tratado com HCl/dioxano a 4 N (1,5 mL), selado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob uma corrente de argô-

nio, em seguida também secada sob vácuo elevado durante 30 minutos para fornecer intermediário cru **316-5**, que foi realizado diretamente na Etapa 4.

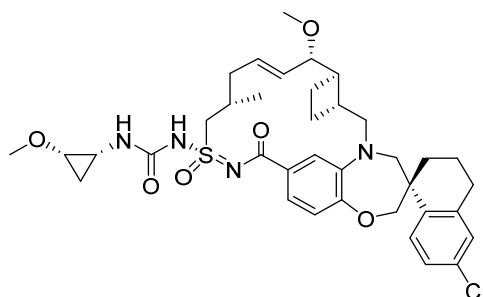
[00722] Etapa 4: Um frasco de 4 dracmas foi carregado com Exemplo **109** (1 equiv., 0,017 mmol, 10 mg), difenil carbonato (6 equiv., 0,10 mmol, 21,5 mg), N,N-dimetilaminopiridina (4 equiv., 0,067 mmol, 8,2 mg) e MeCN (0,75 mL). O frasco de reação foi selado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então tratada com trietilamina (25 equiv., 0,42 mmol, 0,06 mL), combinada como o intermediário cru **316-5** de Etapa 3 e aquecida a 50 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada e purificada por HPLC preparativa (60 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA) para fornecer o Exemplo **316**. A configuração absoluta dos estereocentros de cis ciclopropano não foi determinada e é indicada arbitrariamente. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,3134; encontrado: 724,74. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,76 (dd, *J* = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, *J* = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 3H), 2,54 - 2,29 (m, 3H), 2,26 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,29 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (ddd, *J* = 9,1, 7,5, 5,7 Hz, 1H), 0,50 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Exemplo 317



[00723] O **Exemplo 317** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75**, usando Exemplo **109** e cloridrato de (1S,2R)-2-metoxiciclopropanamina. Trietilamina (40 equiv) foi também adicionada à mistura de reação (Etapa 2). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₇ClN₄O₆S: 711,2978; encontrado: 710,98. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 2,55 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,02 - 1,64 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (dt, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 0,55 (q, J = 4,6 Hz, 1H).

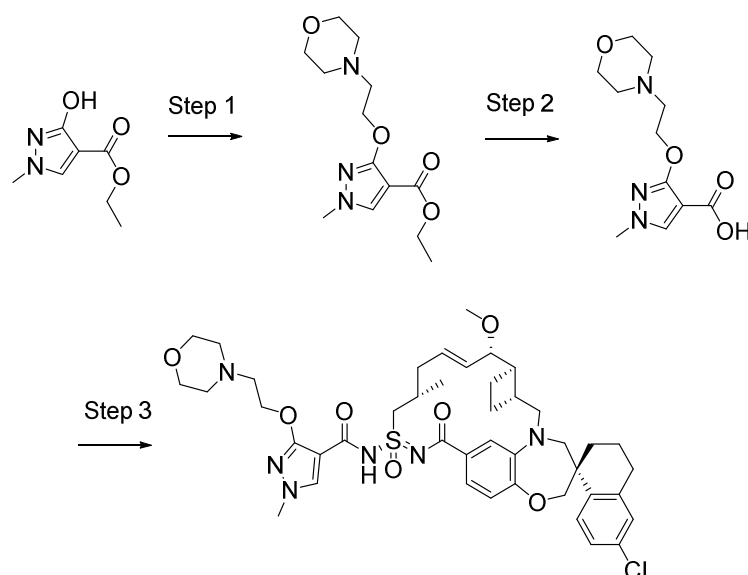
Exemplo 318



[00724] O **Exemplo 318** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75**, usando Exemplo **109** e cloridrato de (1R,2S)-2-metoxiciclopropanamina. Trietilamina (40 equiv) foi também adicionada à mistura de reação (Etapa 2). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₇ClN₄O₆S: 711,2978; encontrado: 710,64. ¹H RMN (400

MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 3H), 2,56 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 0,59 (dd, J = 7,5, 4,0 Hz, 1H).

Exemplo 319



[00725] Etapa 1: Um frasco de base redonda foi carregado com etil 3-hidróxi-1-metil-4-pirazolcarboxilato de partida (100 mg, 0,588 mmol). O frasco foi colocado sob vácuo elevado durante 5 min, em seguida preenchido com atmosfera de nitrogênio. DMF (3 mL) foi adicionado, seguido por hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 27 mg, 1,2 equiv.) a 20 °C. O frasco foi agitado a 20 °C durante 60 minutos, então 4-(2-iodoetil)morfolina (184 mg, 1,3 equiv.) foi adicionado. A reação foi agitada a 80 °C durante 16 horas. A reação foi removida do aquecimento e deixada resfriar para 20 °C, em seguida a reação foi interrompida bruscamente com água e extraída cinco vezes em acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura

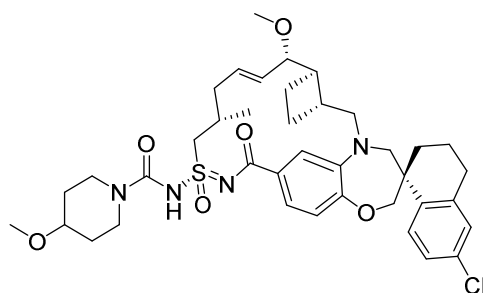
ra, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer 120 mg de produto cru. TLC de sílica-gel (95:5 de diclorometano:metanol) do produto cru indicou consumo completo de aminopirazol de partida ($R_f \sim 0,60$) e um novo produto de UV ativo (R_f 0,50). O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, 12 g, 0 a 10% de metanol em diclorometano). O produto de UV ativo principal eluiu em 5% de diclorometano. Frações foram avaliadas por TLC de sílica-gel. As frações contendo o produto de UV ativo principal foram coletadas e concentradas sob vácuo para fornecer etil 1-metil-3-(2-morfolinoetóxi)-1H-pirazol-4-carboxilato (120 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,63 (s, 1H), 4,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 4H), 2,82 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 284,2; encontrado: 284,1.

[00726] Etapa 2: A um frasco de vidro com tampa de rosca carregado com etil 1-metil-3-(2-morfolinoetóxi)-1H-pirazol-4-carboxilato (120 mg, 0,424 mmol) foi adicionado THF (4,2 mL), em seguida hidróxido de sódio (2 M em água, 0,96 mL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente em um bloco de aquecimento de metal aquecido a 60 °C durante 12 horas, no momento em que TLC de sílica-gel (95:5 de diclorometano:metanol) indicou consumo quase completo de etil éster de partida. A reação foi interrompida bruscamente com HCl a 1 N (aproximadamente 2 mL), adicionado gota a gota até pH 4 a 5 por papel de pH. A mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila. Em seguida, a fase aquosa foi concentrada sob vácuo para fornecer ácido 1-metil-3-(2-morfolinoetóxi)-1H-pirazol-4-carboxílico, em pelo menos 95% de pureza por RMN, contaminado com uma quantidade não identificada de cloreto de sódio (60 mg). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 (s, 1H), 4,49 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H),

3,74 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H). LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculada para C₁₁H₁₇N₃O₄: 256,1; encontrado: 256,1

[00727] Etapa 3: **Exemplo 319** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **18** usando ácido 1-metil-3-(2-morfolinoetóxi)-1H-pirazol-4-carboxílico e Exemplo **109**. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrila-d₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 (dt, $J = 14,5, 6,9$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,66 (dtt, $J = 13,0, 9,4, 4,6$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,88 (dd, $J = 14,8, 7,3$ Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 14,3$ Hz, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 10,8$ Hz, 3H), 2,86 - 2,63 (m, 3H), 2,52 (dt, $J = 18,7, 7,6$ Hz, 2H), 2,41 (td, $J = 9,0, 4,2$ Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,16 (dt, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,90 (dd, $J = 9,1, 5,1$ Hz, 3H), 1,84 - 1,60 (m, 5H), 1,41 (dt, $J = 14,8, 7,7$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₃H₅₅ClN₆O₇S: 835,4; encontrado: 835,3.

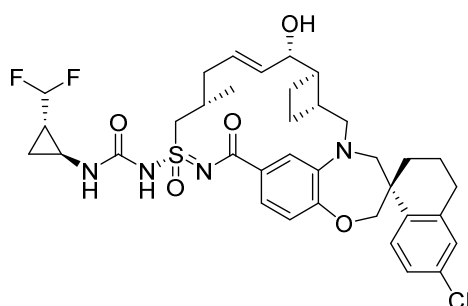
Exemplo 320



[00728] O **Exemplo 320** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e 4-metoxipiperidina. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,3$ Hz, 1H),

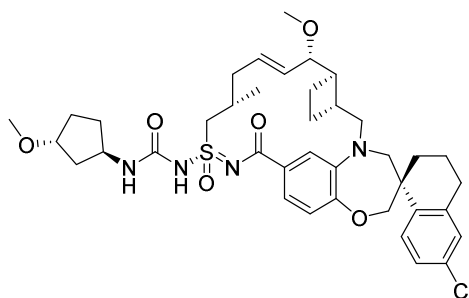
4,38 (dd, $J = 14,9, 6,3$ Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31 - 3,30 (m, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 3H), 1,99 - 1,69 (m, 9H), 1,58 - 1,39 (m, 3H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₃₉H₅₁ClN₄O₆S: 739,32; encontrado: 738,84.

Exemplo 321



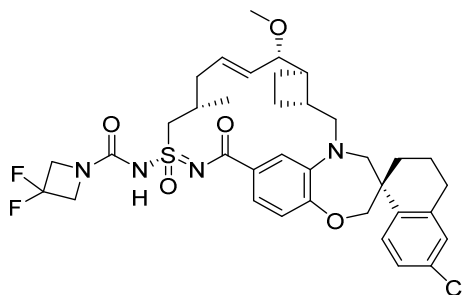
[00729] O **Exemplo 321** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando cloridrato de trans-2-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e **intermediário 266-2**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,78 - 5,64 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,74 (dd, $J = 66,1, 14,7$ Hz, 3H), 3,17 - 2,97 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 22,1$ Hz, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,21 - 2,02 (m, 3H), 1,96 (d, $J = 21,9$ Hz, 3H), 1,86 - 1,65 (m, 1H), 1,59 - 1,36 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,06 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 0,92 (s, 1H). LCMS -ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₃ClF₂N₄O₅S: 717,26; encontrado: 716,77.

Exemplo 322



[00730] O **Exemplo 322** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando cloridrato de (1R,3R)-3-metoxiciclopentan-1-amina e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,20 - 3,87 (m, 4H), 3,84 - 3,53 (m, 8H), 3,24 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,89 - 2,60 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,56 (m, 9H), 1,39 (td, J = 17,2, 14,6, 9,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 739,32; encontrado: 738,81.

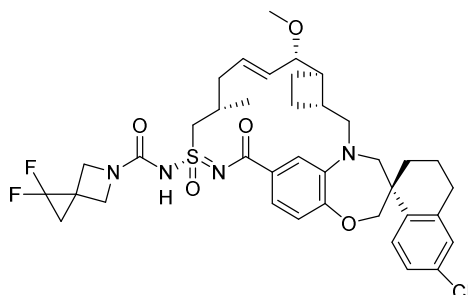
Exemplo 323



[00731] O **Exemplo 323** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **244** usando **106-4** em vez de **240-1** e usando cloridrato 3,3-difluoroazetidina em vez de cloridrato de 3-metoxiazetidina. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 6,92 (m, 4H), 6,05 - 5,88 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 4,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 2H), 3,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,4, 10,3

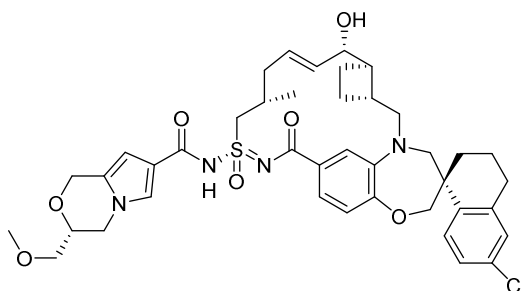
Hz, 1H), 2,89 - 1,53 (m, 15H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS: 717,5.

Exemplo 324



[00732] O **Exemplo 324** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **244** usando **106-4** em vez de **240-1** e usando cloridrato de 1,1-difluoro-5-azaspiro[2,3]hexano em vez de cloridrato de 3-metoxiazetidina. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,98 (dt, $J = 14,1, 6,6$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,3, 8,9$ Hz, 1H), 4,45 - 3,94 (m, 6H), 3,89 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 15,4, 10,4$ Hz, 1H), 2,96 - 0,77 (m, 18H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS: 742,9.

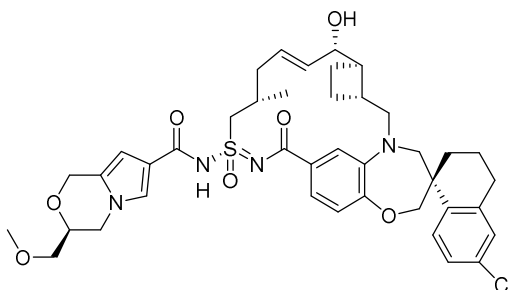
Exemplo 325



[00733] O **Exemplo 325** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **214** usando **intermediário 359-4** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 5,87 (dd, $J = 15,8, 6,2$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,32 -

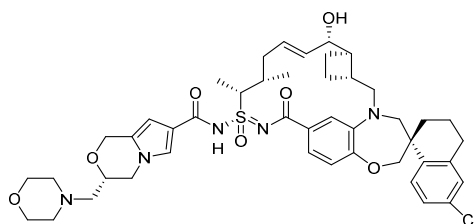
3,42 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 15,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,88 - 1,39 (m, 16H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS: 777,1.

Exemplo 326



[00734] O **Exemplo 326** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **214** usando **intermediário 359-4** em vez de **106-4** e usando (S)-2-(metoximetil)oxirano em vez de (R)-2-(metoximetil)oxirano. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,10 - 5,95 (m, 1H), 5,87 (dd, $J = 15,7, 6,3$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,35 - 3,85 (m, 8H), 3,75 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 10,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 10,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 15,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,84 - 1,65 (m, 15H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS: 777,1.

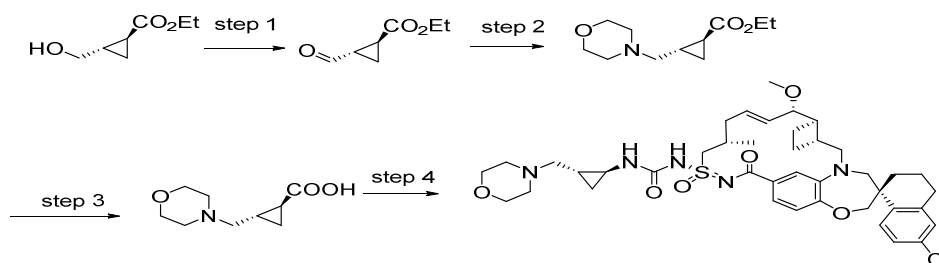
Exemplo 327



[00735] O **Exemplo 327** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **229** usando morfolina em vez de dicloridrato de (R)-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 15,4, 7,3$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J =$

14,5 Hz, 1H), 4,67 - 1,71 (m, 35H), 1,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 3H). LCMS: 846,1.

Exemplo 328



[00736] Etapa 1: Preparação de etil (1S,2S)-2-formilciclopropano-1-carboxilato: A mistura de reação de etil rac-(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato (110 mg, 0,76 mmol), Dess-Martin Periodinano (388,34 mg, 0,92 mmol) em DCM (4,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lavada com 1% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaHCO_3 saturado, extraída com DCM, secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada, e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel (0 a 50% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto.

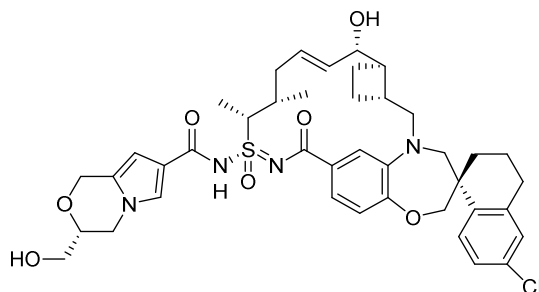
[00737] Etapa 2: Preparação de etil (1S,2S)-2-(morfolinometil) ciclopropano-1-carboxilato: A uma solução de etil (1S,2S)-2-formilciclopropano-1-carboxilato (100 mg, 0,7 mmol) em DCM (3,0 mL) foi adicionado morfolina (0,08 mL, 0,93 mmol) a 0 °C. Em seguida à mistura foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,22 g, 1,06 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/hexano, então 0 a 15% de DCM/MeOH) para fornecer o produto.

[00738] Etapa 3: Preparação de ácido (1S,2S)-2-(morfolinometil)ciclopropano-1-carboxílico: A mistura de reação de etil (1S,2S)-2-(morfolinometil)ciclopropanecarboxilato (80 mg, 0,375 mol), NaOH a 2 M (0,38 mL) em MeOH (2 mL) e H_2O (0,5 mL) foi aquecida a 45°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, azeotropa-

da com tolueno (x3) para remover a umidade e ir para a próxima etapa sem purificação.

[00739] Etapa 4: Preparação de Exemplo **328**: A mistura de reação de ácido (1S,2S)-2-(morfolinometil)ciclopropano-1-carboxílico (60 mg, 0,32 mmol), difenil fosforil azida (94 mg, 0,341 mmol), trimetilamina (35 mg, 0,352 mmol) em tolueno (1,0 mL) foi agitada a 100 °C durante 2 h. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para rt. À mistura foi adicionado Exemplo **109** e a mistura de reação foi agitada a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (10 a 100% de acetonitrila/H₂O, contendo 0,1% de TFA) para fornecer o produto. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (q, *J* = 2,9, 2,2 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (dt, *J* = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 4H), 3,84 (dd, *J* = 14,0, 8,7 Hz, 3H), 3,80 - 3,61 (m, 4H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,27 (s, 4H), 3,08 (dd, *J* = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,61 (m, 4H), 2,58 - 2,29 (m, 4H), 2,28 - 2,06 (m, 3H), 2,04 - 1,69 (m, 6H), 1,45 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 1,12 (dd, *J* = 15,0, 5,6 Hz, 3H), 0,92 (dt, *J* = 7,9, 5,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₄₁H₅₄ClN₅O₆S: 780,35; encontrado: 780,39.

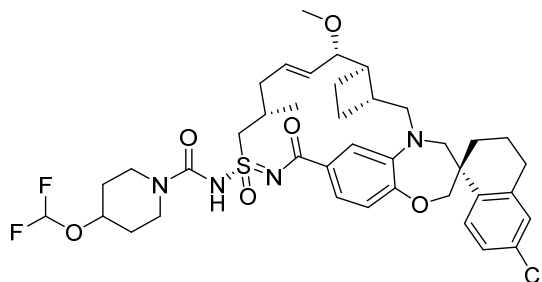
Exemplo 329



[00740] O Exemplo **329** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **167** usando **229-2** em vez de **167-2** e usando o intermediário **359-4** em vez de **106-4**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,77 (d,

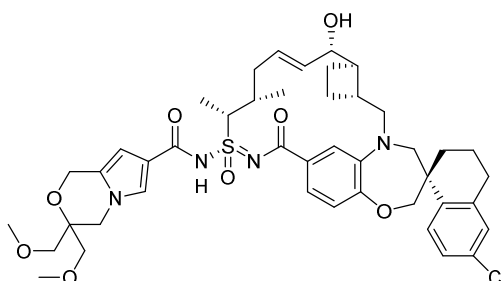
$J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 - 6,85 (m, 6H), 6,28 (s, 1H), 6,06 - 5,56 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,49 - 2,97 (m, 13H), 2,81 - 1,13 (m, 19H), 1,13 - 0,96 (m, 3H). LCMS: 777,4.

Exemplo 330



[00741] O **Exemplo 330** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e 4-(difluorometóxi)piperidina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,97 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 4,00 - 3,81 (m, 3H), 3,76 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 5H), 1,86 - 1,62 (m, 6H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 775,30; encontrado: 774,79.

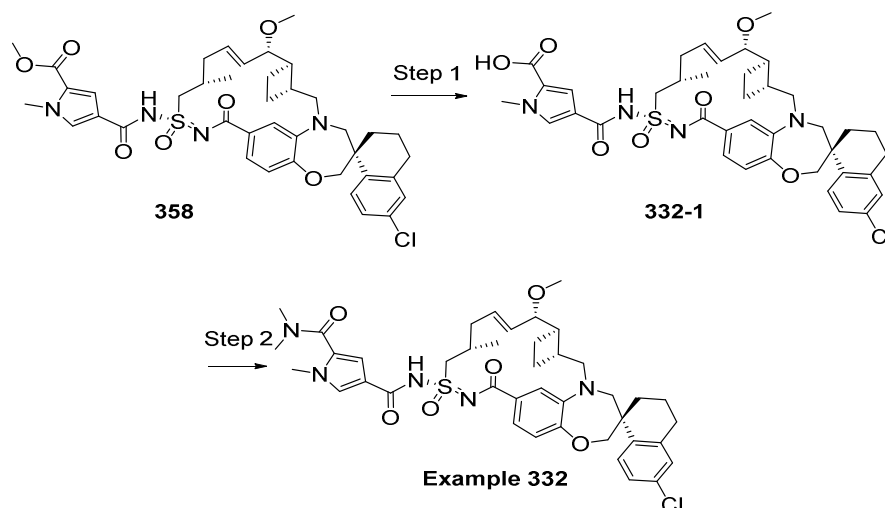
Exemplo 331



[00742] O **Exemplo 331** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **255** usando **239-3** em vez de **255-3**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 - 6,91 (m, 8H), 6,34 (s, 1H),

6,17 - 5,58 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,24 - 2,88 (m, 12H), 4,05 (s, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,82 - 1,25 (m, 18H), 1,11 - 1,03 (m, 3H). LCMS: 835,3.

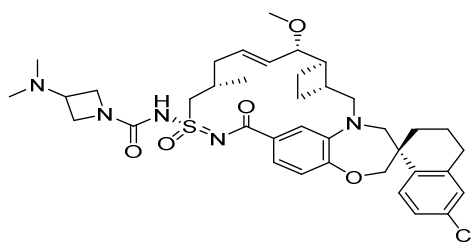
Exemplo 332



[00743] Etapa 1: A uma solução agitada de Exemplo **358** (25 mg, 0,033 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado NaOH a 1N (1 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 24 horas. HCl a 1N (1 mL) foi adicionado a uma mistura de reação e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o **intermediário 332-1**.

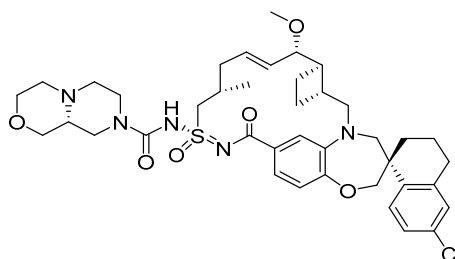
[00744] Etapa 2: Exemplo **332** foi sintetizado acoplando **intermediário 332-1** com dimetil amina usando EDCI/DMAP em DCM. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 13,8, 6,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,38 - 2,90 (m, 5H), 2,87 - 2,66 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,29 - 1,47 (m, 9H), 1,28 (s, 14H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 776,32; encontrado: 776,12.

Exemplo 333



[00745] O **Exemplo 333** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e dicloridrato de N,N-dimetilazetidín-3-amina. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₅₀ClN₅O₅S: 724,3294; encontrado: 724,08. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,97 (dt, *J* = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 3H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 3H), 3,83 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,46 (dd, *J* = 13,0, 7,5 Hz, 2H), 2,32 (p, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 6H), 1,42 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

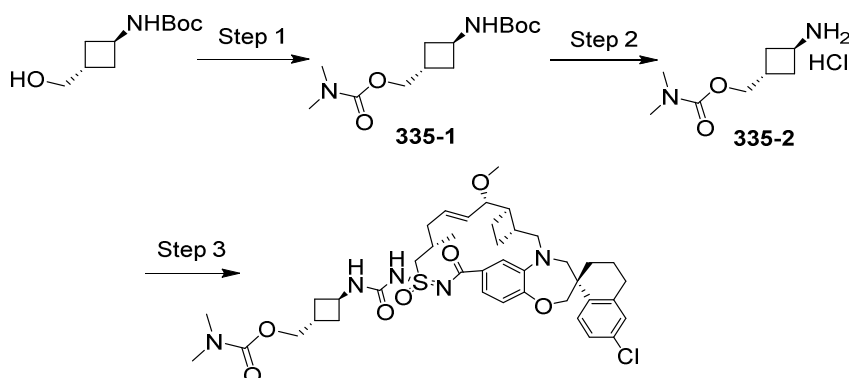
Exemplo 334



[00746] O **Exemplo 334** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e cloridrato de (R)-octa-hidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₅₂ClN₅O₆S: 766,3400; encontrado: 766,10. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (dt, *J* = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 14,9, 6,7 Hz,

1H), 4,20 - 3,94 (m, 4H), 3,84 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 3,75 (dd, $J = 9,4$, 3,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,61 - 3,36 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 15,4$, 10,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 2,54 - 2,38 (m, 2H), 2,29 (p, $J = 8,9$, 8,4 Hz, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Exemplo 335

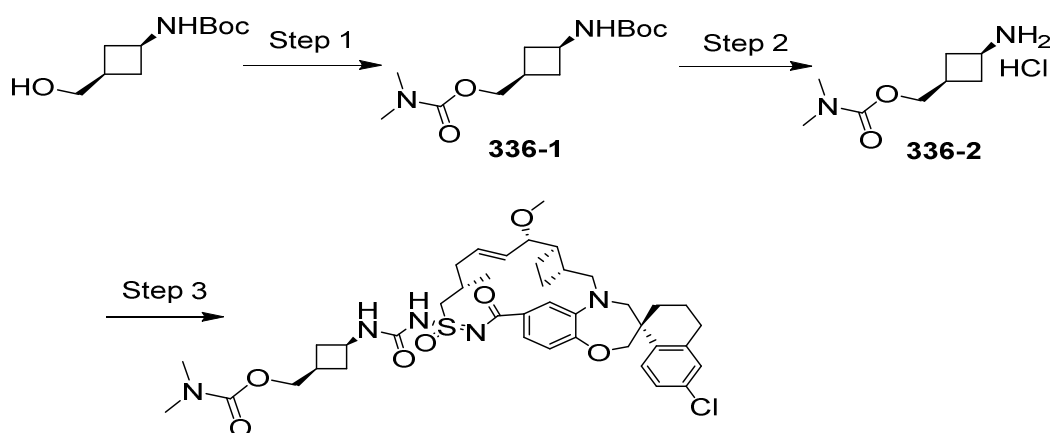


[00747] Etapa 1: A mistura de reação de *tert*-butil (*trans*-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato (368 mg, 1,83 mmol) e *N,N*-dimetilcarbamoil cloreto (0,20 mL, 2,19 mmol) em piridina foi aquecida a 90 °C durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, 5 mL de água gelada foi adicionado e a mistura de reação foi diluída com EtOAc (70 mL), lavada com água (30 mL), salmoura, secada e concentrada, e purificada por cromatografia de coluna usando 0 a 60% de EtOAc em hexano para fornecer **intermediário 335-1**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 6,27 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,54 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

[00748] Etapa 2: **Intermediário 335-2** (130 mg, 0,48 mmol) foi dissolvido em EtOAc (1 mL) e em seguida HCl a 4N em dioxano (4 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Nitrogênio foi borbulhado para expulsar o HCl e o solvente foi removido para obter **335-2**. Ele foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

[00749] Etapa 3: **Exemplo 335** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **intermediário 335-2** e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,20 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79 (dd, J = 23,6, 12,1 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,45 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 3H), 2,15 (q, J = 11,8, 10,2 Hz, 4H), 2,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 796,34; encontrado: 795,87.

Exemplo 336



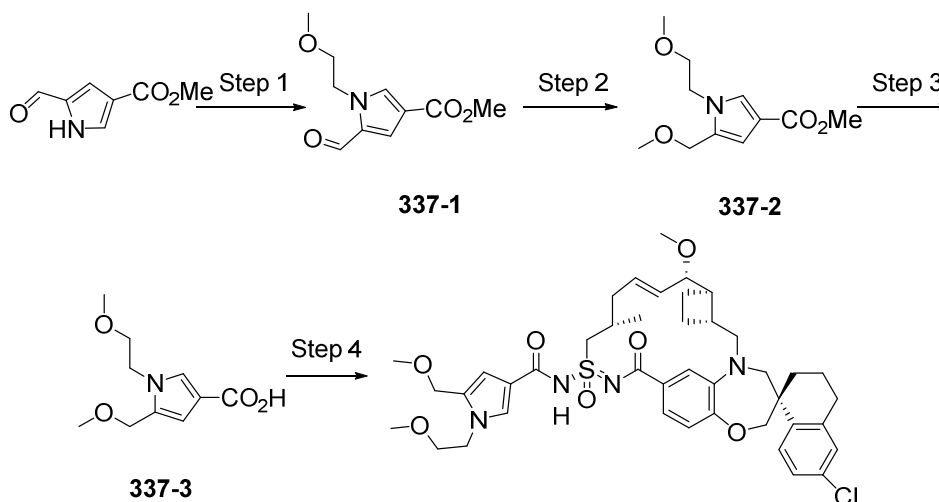
[00750] Etapa 1: A mistura de reação de *tert*-butil (*cis*-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato (515 mg, 2,56 mmol) e *N,N*-dimetilcarbamoil cloreto (0,31 mL, 3,33 mmol) em piridina foi aquecida a 90 °C durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, 5 mL de água gelada foi adicionado e a mistura de reação foi diluída com etil éter (70 mL), lavada com água (30 mL), salmoura, secada e concentrada, e purificada por cromatografia de coluna usando 30 a 80% de EtOAc em hexano para fornecer **intermediário 336-1**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 6,24 (s, 1H), 3,98 (m, 3H), 2,90 (s, 3H),

2,87 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

[00751] Etapa 2: Preparação de **intermediário 336-2**. **Intermediário 336-1** (165 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em EtOAc (1 mL) e em seguida HCl a 4N em dioxano (4 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Nitrogênio foi borbuhlado para expulsar o HCl e o solvente foi removido para obter **336-2**. Ele foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

[00752] Etapa 3: **Exemplo 336** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **intermediário 336-2** e Exemplo 109. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 /Clorofórmio- d (3/1)) δ 7,66 (d, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 14,6, 7,6$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 4H), 3,79 (dd, $J = 19,0, 12,5$ Hz, 3H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (dd, $J = 15,1, 9,7$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 5H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 17,3$ Hz, 2H), 2,07 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,77 (dd, $J = 19,6, 9,7$ Hz, 6H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 796,34; encontrado: 795,84.

Exemplo 337



[00753] Etapa 1: Uma mistura vigorosamente agitada de metil 5-

formil-1H-pirrol-3-carboxilato (400 mg, 2,61 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (982 µL, 10,5 mmol), e carbonato de potássio (722 mg, 5,22 mmol) em acetonitrila (8,0 mL) a 80 °C. Após 210 minutos, a mistura de reação foi deixada resfriar para temperatura ambiente, foi filtrada através de celita, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 45% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **337-1**.

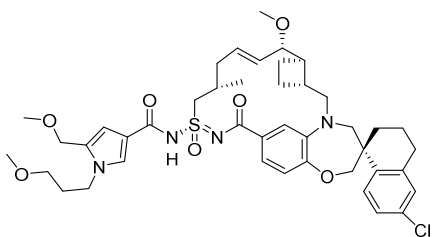
[00754] Etapa 2: Boro-hidreto de sódio (274 mg, 7,24 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **337-1** (510 mg, 2,41 mmol) em metanol (10 mL) e tetra-hidrofurano (5,0 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 20 minutos, acetato de etila (125 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com a mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 2 × 80 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL), e a mistura resultante foi agitada e resfriada para -20 °C. Solução de bis(trimetilsilila)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 4,11 mL, 4,1 mmol) foi adicionada por meio de seringa. Após 10 minutos, iodometano (342 µL, 5,48 mmol) foi adicionado por meio de seringa, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 60 minutos, solução de cloreto de amônio aquosa saturada (5 mL), dietil éter (65 mL), e acetato de etila (65 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com uma mistura de água e salmoura (2:1 v:v, 100 mL) e água (100 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 45% de acetato de etila em hexanos) para fornecer **337-2**.

[00755] Etapa 3: Solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 M, 3,18 mL, 6,4 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agi-

tada de **337-3** (248 mg, 1,09 mmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL) e metanol (3,0 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 70 °C. Após 2 horas, a mistura resultante foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio aquosa (2,0 M, 3,5 mL), água (5 mL), e salmoura (20 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada aquosa foi extraída sequencialmente com diclorometano (2 ×) e acetato de etila (30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer **337-3**.

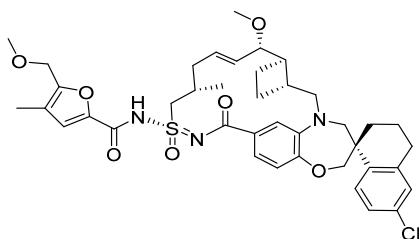
[00756] Etapa 4: Cloridrato de 3-(((etilimino)metileno)amino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (6,7 mg, 35 µmol) foi adicionado a uma mistura agitada de **106-4** (7,0 mg, 12 µmol), X-3 (5,0 mg, 23 µmol), e 4-(dimetilamino)piridina (4,3 mg, 35 µmol) em diclorometano (1,0 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 45°C. Após 60 minutos, acetato de etila (30 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de ácido cítrico aquosa (5% peso, 30 mL) e água (30 mL), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 10% de metanol em diclorometano) para fornecer o Exemplo **337** impuro. O produto impuro foi purificado em sílica-gel de fase reversa C18 (0 a 100% de acetonitrila em água) para fornecer o Exemplo **337**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,02 - 6,79 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,32 - 6,06 (m, 1H), 5,75 - 5,44 (m, 1H), 4,72 - 3,02 (m, 14H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,86 - 1,18 (m, 16H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 815,1 (M+Na)⁺.

Exemplo 338



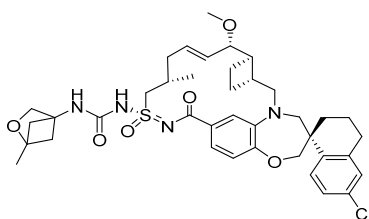
[00757] O **Exemplo 338** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo 337 usando 1-bromo-3-metoxipropano em vez de 1-bromo-2-metoxietano. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,76 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 - 6,06 (m, 1H), 5,69 - 5,46 (m, 1H), 4,57 - 2,97 (m, 14H), 3,31 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,96 - 1,18 (m, 18H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 829,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Exemplo 339



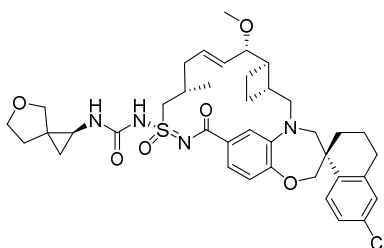
[00758] O **Exemplo 339** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 106 usando ácido 5-(metoximetil)-4-metilfuran-2-carboxílico e Exemplo 109, ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,25 (d, J = 14,5 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}$: 750,29; encontrado: 749,94.

Exemplo 340



[00759] O **Exemplo 340** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **281** usando ácido 1-metil-2-oxabicyclo[2,1,1]hexano-4-carboxílico e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 4,15 - 3,88 (m, 3H), 3,78 (t, J = 16,6 Hz, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 8H), 3,22 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,60 (m, 2H), 2,46 - 2,20 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 4H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 737,31; encontrado: 736,75.

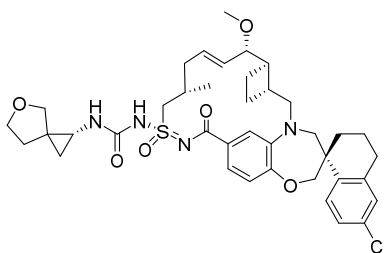
Exemplo 341



[00760] O **Exemplo 341** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **281** usando ácido 5-oxaspiro[2,4]heptano-1-carboxílico e Exemplo **109**. Mistura de dois isômeros separada e estereoquímica atribuída arbitrariamente, porém não absoluta. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 14,5, 5,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 - 5,85 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,95 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 3H), 3,69 - 3,47 (m, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 6H), 3,14 (d, J = 1,8 Hz, 3H),

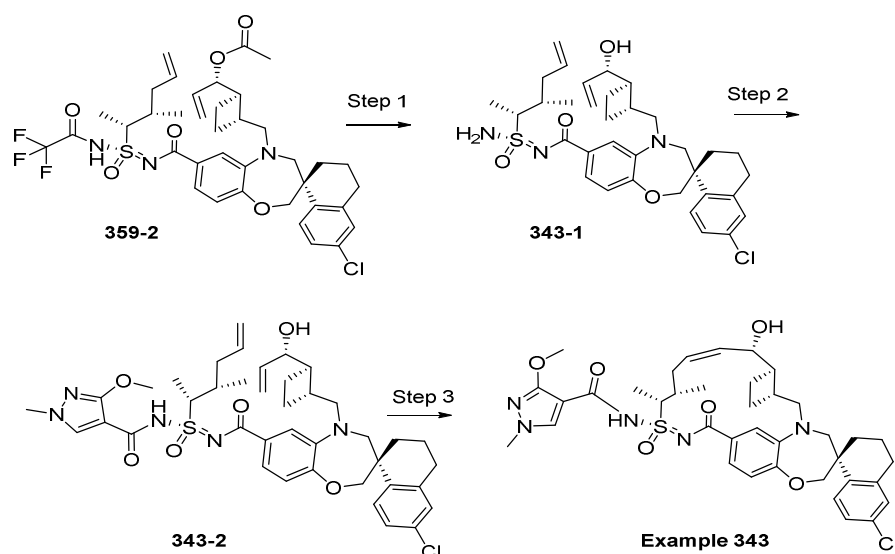
3,01 (dd, $J = 15,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,87 - 2,58 (m, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,06 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 1,74 (ddt, $J = 55,6, 20,6, 8,8$ Hz, 6H), 1,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,00 (dd, $J = 6,8, 4,2$ Hz, 3H), 0,70 (dt, $J = 21,3, 5,1$ Hz, 1H). LCMS - ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; encontrado: 736,87.

Exemplo 342



[00761] O **Exemplo 342** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **281** usando ácido 5-oxaspiro[2,4]heptano-1-carboxílico e Exemplo **109**. Estereoquímica atribuída arbitrariamente, porém não absoluta. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 13,4, 5,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,50 (dd, $J = 15,3, 8,6$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 14,5$ Hz, 4H), 3,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,01 (dd, $J = 15,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,87 - 2,58 (m, 4H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 54,6$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 1,91 - 1,57 (m, 5H), 1,40 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,12 - 0,93 (m, 4H), 0,70 (dt, $J = 20,0, 5,1$ Hz, 1H). LCMS -ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; encontrado: 736,87.

Exemplo 343



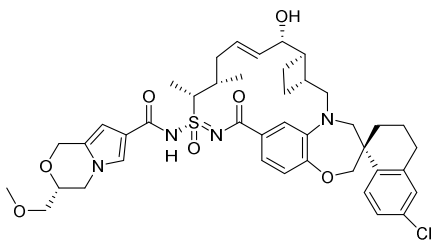
[00762] Etapa 1: Preparação de **intermediário 343-1**: A uma solução agitada de **intermediário 359-2** (1,4 g, 1,83 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado água (2 mL), K_2CO_3 (1,7 g, 18,3 mmol) e agitada a 60°C durante 24 horas. Mais água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

[00763] Etapa 2: A uma solução agitada de **intermediário 184-1** (0,72 g, 1,1 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 1,2 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (397 mg, 2,5 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (312 mg, 2,5 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM, e lavada com HCl a 1N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada, e purificada em cromatografia de fase normal 0 a 10% de DCM/MeOH para produzir **intermediário 343-2**.

[00764] Etapa 3: Uma solução agitada de **intermediário 343-2** (100 mg, 0,13 mmol), Hoveyda-Grubbs II (33 mg, 0,039 mmol) e TFA (44 mg, 0,39 mmol) em 1,2-dicloroetano (38 mL) foi desgaseificada com argônio. A mistura de reação foi agitada a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada em cromatografia de fase

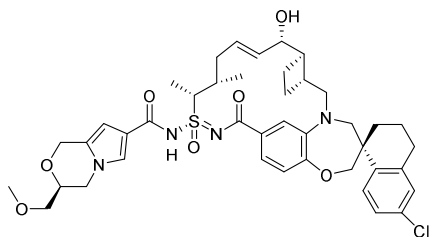
reversa a 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o Exemplo **343**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,49 (td, J = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 18,9 Hz, 4H), 3,92 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,3, 10,1 Hz, 2H), 2,93 - 2,53 (m, 4H), 2,39 (s, 2H), 2,18 - 1,72 (m, 10H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,93 - 0,72 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 736,29; encontrado: 736,16.

Exemplo 344



[00765] O Exemplo **344** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **344** usando intermediário **359-4** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,95 - 5,81 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,1, 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 1H), 4,44 - 3,31 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 3,13 - 1,40 (m, 15H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 - 0,99 (m, 3H). LCMS: 791,0.

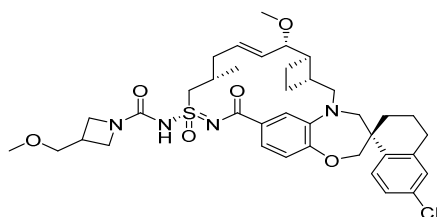
Exemplo 345



[00766] O Exemplo **345** foi sintetizado de uma maneira similar ao

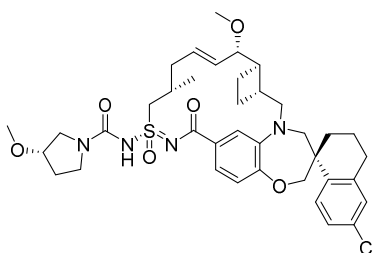
Exemplo **214** usando **intermediário 359-4** em vez de **106-4** e usando (S)-2-(metoximetil)oxirano em vez de (R)-2-(metoximetil)oxirano. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,96 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 15,2, 7,3$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,47 - 3,33 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 15,1, 8,7$ Hz, 1H), 3,05 - 1,41 (m, 15H), 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 3H). LCMS: 791,0.

Exemplo 346



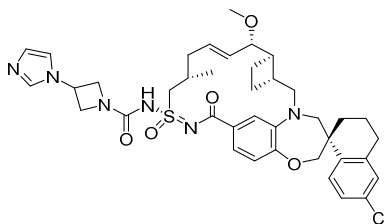
[00767] O **Exemplo 346** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **75** usando cloridrato de 3-(metoximetil)azetidina, trietilamina e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,90 (dt, $J = 14,4, 6,8$ Hz, 1H), 5,49 (dd, $J = 15,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,17 - 3,87 (m, 4H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,13 (s, 4H), 3,01 (dd, $J = 15,3, 10,4$ Hz, 1H), 2,87 - 2,59 (m, 4H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,57 (m, 7H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): LCMS -ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31; encontrado: 725,06.

Exemplo 347



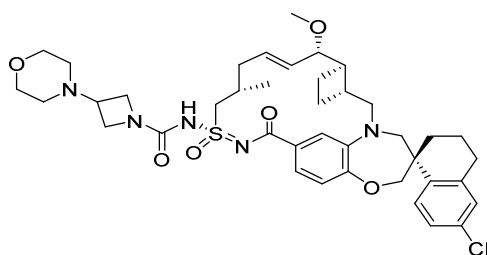
[00768] O **Exemplo 347** foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo **75** usando (S)-3-metoxipirrolidina, trietilamina e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,20 - 3,87 (m, 4H), 3,84 - 3,53 (m, 8H), 3,24 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,89 - 2,60 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,56 (m, 8H), 1,39 (td, J = 17,2, 14,6, 9,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS -ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 725,31; encontrado: 725,00.

Exemplo 348



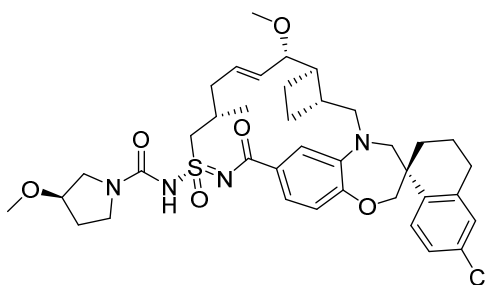
[00769] O **Exemplo 348** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e dicloridrato de 1-(azetidin-3-il)imidazol. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 747,3090; encontrado: 747,13. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,16 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,97 (dt, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,35 (td, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 4,43 - 4,20 (m, 3H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,32 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 2,00 - 1,67 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 349



[00770] O **Exemplo 349** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e dicloridrato de 4-(azetidin-3-il)morfolina. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,3400; encontrado: 765,95. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,1, 6,6$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,39 - 4,15 (m, 5H), 4,11 - 3,99 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 2H), 2,33 (p, $J = 8,3, 7,4$ Hz, 1H), 2,23 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

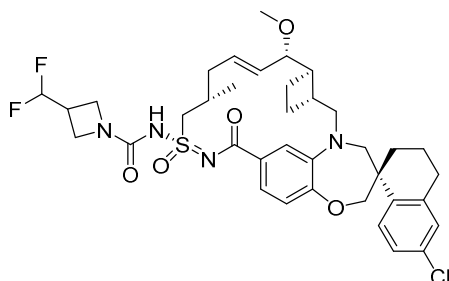
Exemplo 350



[00771] O **Exemplo 350** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e (3R)-3-metoxipirrolidina; dicloridrato e DIEA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,01 - 5,91 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 1H), 3,71 - 3,49 (m, 5H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,24 - 1,67 (m,

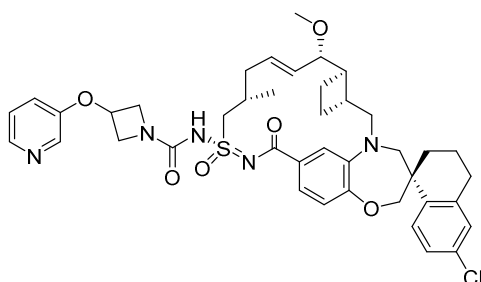
12H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₃₈H₄₉ClN₄O₆S: 725,31; encontrado: 724,95.

Exemplo 351



[00772] O **Exemplo 351** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando 3-(difluorometil)azetidina e Exemplo **109**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 6,32 - 5,87 (m, 2H), 5,58 (dd, *J* = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,24 - 3,93 (m, 5H), 3,85 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 2,07 (m, 3H), 1,97 - 1,70 (m, 5H), 1,44 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₅ClF₂N₄O₅S: 731,3; encontrado: 730,8.

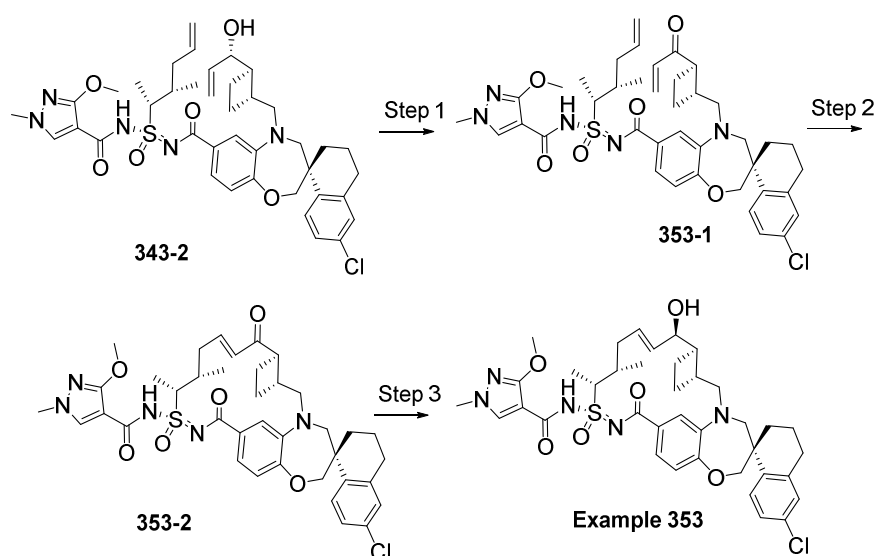
Exemplo 352



[00773] O **Exemplo 352** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e dicloridrato de 3-(azetidin-3-ilóxi)piridina. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₁H₄₈ClN₅O₆S: 774,3087; encontrado: 773,82. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, *J* = 27,1, 11,3 Hz, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,5,

2,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, $J = 14,3$, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2$, 9,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32 (dd, $J = 14,9$, 6,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 4H), 3,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,2$, 3,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2$, 10,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,38 (m, 2H), 2,32 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,23 - 2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,65 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Exemplo 353



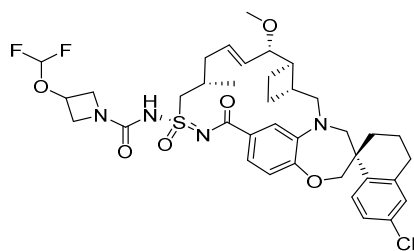
[00774] Etapa 1: A uma solução agitada de **intermediário 343-2** (145 mg, 0,19 mmol) em DCM (5 mL) em banho de água gelada foi adicionado Dess-Martin periodinano (241 mg, 0,56 mmol) em uma porção. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. Mistura de reação foi diluída com DCM, e lavada com HCl a 1N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada e purificada em cromatografia de fase reversa a 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer **intermediário 353-1**.

[00775] Etapa 2: Uma solução agitada de **intermediário 353-1** (50 mg, 0,06 mmol), Hoveyda-Grubbs II (16,6 mg, 0,020 mmol) e TFA (22 mg, 0,19 mmol) em 1,2-dicloroetano (19 mL) foi desgaseificada com argônio. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada em cromatografia de

fase normal 0 a 10% de DCM/MeOH para produzir **intermediário 353-2**.

[00776] Etapa 3: A uma solução agitada de **intermediário 174-2** (16 mg, 0,022 mmol) em metanol (2 mL) e CeCl_3 (16 mg, 0,065 mmol) a 0°C foi adicionado em pequenas porções NaBH_4 (1,2 mg, 0,033 mmol), e agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura foi diluída com a 10% de solução de cloreto de amônio aquosa. O solvente orgânico foi removido usando um evaporador. A solução aquosa restante foi submetida a duas extrações com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, em seguida secada sobre sulfato de sódio e então concentrada. O resíduo foi purificado em cromatografia de fase reversa a 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o Exemplo **353**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 4,11 (d, J = 15,5 Hz, 4H), 3,96 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 3,26 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,08 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,09 (d, J = 15,0 Hz, 5H), 1,98 - 1,67 (m, 4H), 1,56 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,92 - 0,78 (m, 3H), 0,72 - 0,45 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 736,29; encontrado: 736,16.

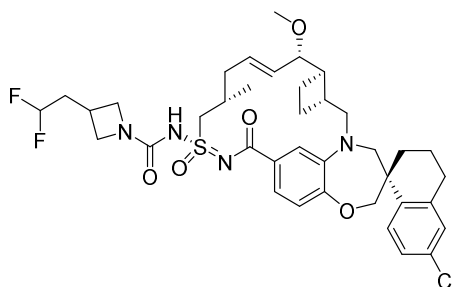
Exemplo 354



[00777] **Exemplo 354** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **182**, usando 3-(difluorometóxi)azetidina em vez de *rac*-(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopropan-1-amina. ^1H RMN (400

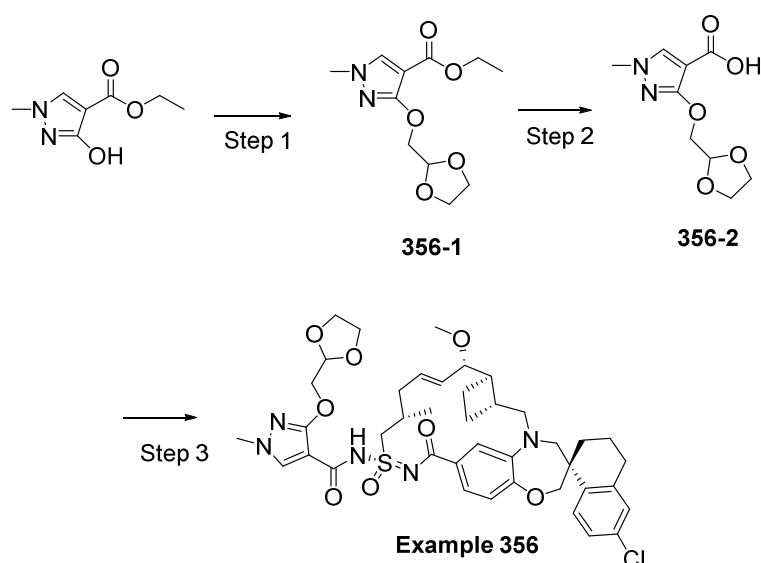
MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,49 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,54 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,67 (m, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,35 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,79 (tt, J = 17,5, 9,5 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_6S$: 747,27; encontrado: 746,28.

Exemplo 355



[00778] O **Exemplo 355** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando 3-(2,2-difluoroetil)azetidina e Exemplo **109**. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,21 (br, 3H), 4,08 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,70 (m, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 3,3 - 3,26 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,75 (m, 4H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 2,35 (q, J = 9,3, 8,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,07 (m, 3H), 2,01 - 1,78 (m, 4H), 1,45 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,3; encontrado: 744,8.

Exemplo 356



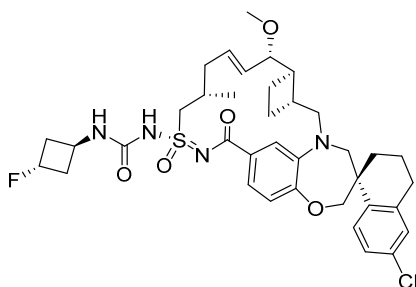
[00779] Etapa 1: Síntese de **356-1**: À mistura de etil 3-hidróxi-1-metil-pirazol-4-carboxilato (200,0 mg, 1,18 mmol) e 1,3-dioxolan-2-ilmetanol (159 mg, 1,53 mmol) em THF (5,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado tri-N-butilfosfina (309 mg, 1,53 mmol) seguido por diisopropil azodicarboxilato (309 mg, 1,53 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida aquecida a 70 °C durante a noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada, purificada por combiflash (12 g de sílica-gel, 0 a 50% de EtOAc / hexanos). As frações desejadas foram concentradas para fornecer o composto título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,80 (s, 1H), 5,24 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00780] Etapa 2: Síntese de **356-2**: **intermediário 356-1** (44,0 mg, 0,172 mmol) em EtOH e tratado com NaOH a 1N (0,21 mL, 0,21 mmol) a 60 °C durante 1 hora. NaOH a 1N adicional (1,72 mL, 1,72 mmol) foi adicionado, a mistura de reação foi aquecida continuamente durante 5 hrs. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada, diluída com EtOAc, lavada com HCl a 1N, salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer **356-2**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,85 (s, 1H), 5,24 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,51

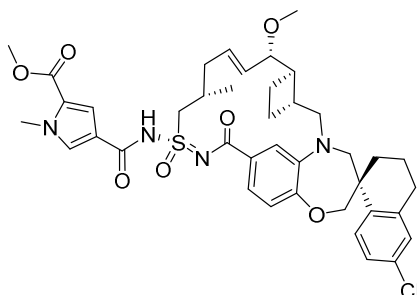
(d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 4H), 3,75 (s, 3H).

[00781] Etapa 3: Exemplo **356** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando **Exemplo 109** e **356-2**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,61 (dd, $J = 15,2, 8,9$ Hz, 1H), 5,23 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,37 (dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 4H), 3,78 (dd, $J = 8,9, 3,6$ Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 15,3, 10,2$ Hz, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,54 - 2,36 (m, 3H), 2,29 - 2,09 (m, 4H), 1,97 - 1,71 (m, 6H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_8\text{S}$: 808,31; encontrado: 807,99.

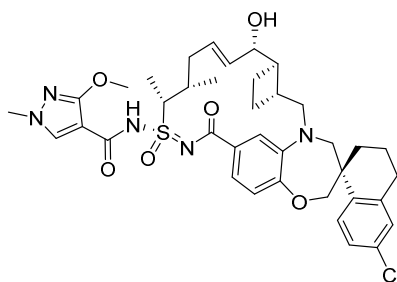
Exemplo 357



[00782] O **Exemplo 357** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando cloridrato de (1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutan-1-amina e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,4, 8,9$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,66 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,07 (dd, $J = 15,2, 9,9$ Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,64 - 2,50 (m, 3H), 2,50 - 2,31 (m, 5H), 2,20 (s, 2H), 2,10 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ $[\text{M}+\text{H}]$ calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$: 713,29; encontrado: 712,75.

Exemplo 358

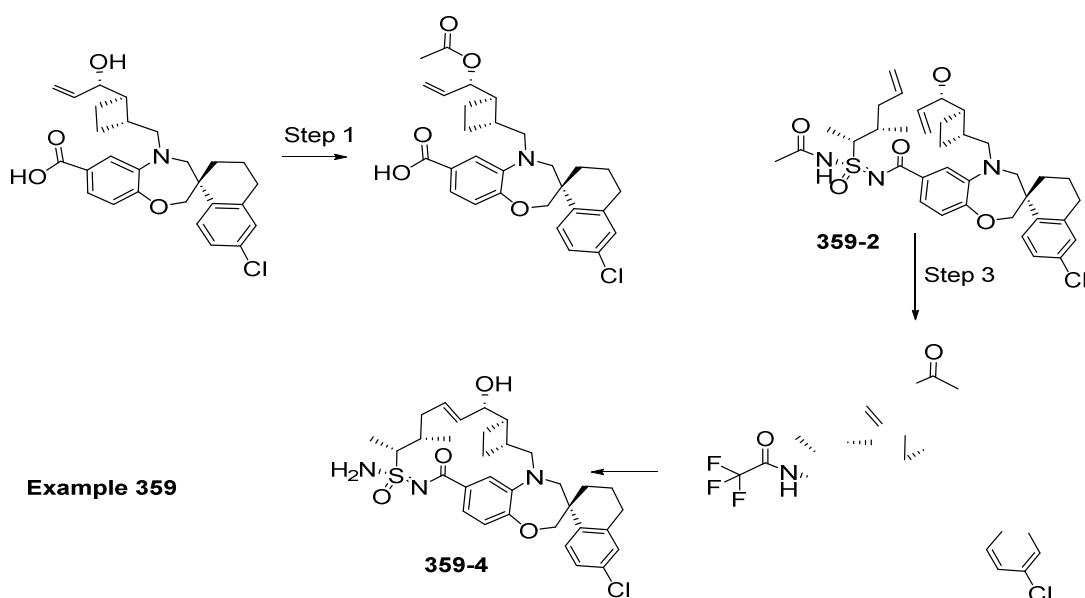
[00783] O **Exemplo 358** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 5-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e Exemplo **109**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,96 (dt, J = 14,6, 6,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,5, 8,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,91 - 3,69 (m, 7H), 3,29 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 3H), 2,45 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,32 - 1,57 (m, 8H), 1,48 - 1,23 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$: 763,29 encontrado: 763,12.

Exemplo 359

[00784] **Método 1:**

[00785] Etapa 1: A uma solução agitada de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (500 mg, 1,068 mmol) em tetra-hidrofurano foi adicionado piridina (337 mg, 4,24 mmol) e anidrido acético (545 mg, 5,34 mmol). A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite seguido por evaporação dos solventes. O

resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada. Sólidos foram dissolvidos em CH_2Cl_2 e resfriados a 0°C . A esta mistura, SOCl_2 (2 mL) foi adicionado gota a gota sob agitação vigorosa. A mistura foi agitada a 0°C e deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. Após a reação ser completa, água foi adicionada à mistura e vigorosamente agitada durante a noite. Produto desejado foi extraído em DCM. Fase orgânica foi secada sobre Mg_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para fornecer **intermediário 359-1**.



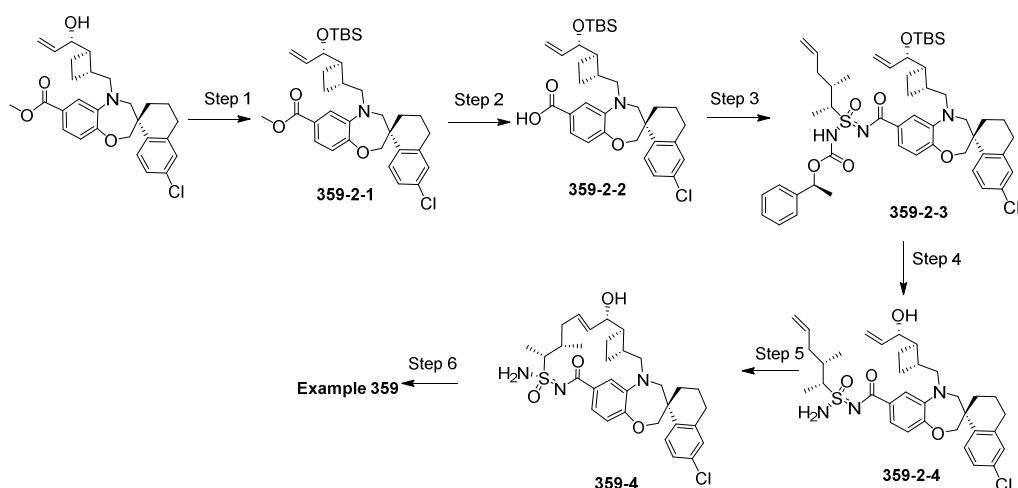
[00786] Etapa 2: A uma solução agitada de **359-1** (200 mg, 0,39 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado N-((S)-amino((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)(oxo)-l6-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (**110-2-2**) (110 mg, 0,41 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (122 mg, 0,78 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (96 mg, 0,78 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1N, e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de fase normal 20 a 80% de EtOAc / hexanos para produzir **intermediário 359-2**.

[00787] Etapa 3: Síntese de **intermediário 359-3**: Uma solução agitada de **intermediário 359-2** (250 mg, 0,33 mmol), Hoveyda-Grubbs II (61 mg, 0,098 mmol) em 1,2-dicloroetano (90 mL) foi desgaseificada com argônio. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi usado na próxima etapa.

[00788] Etapa 4: Preparação de **intermediário 359-4**: A uma solução agitada de **intermediário 359-3** (58 mg, 0,079 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado água (1 mL) e K₂CO₃ (38 mg, 0,39 mmol) e agitada a 60°C durante 24 horas. Água foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

[00789] Etapa 5: Exemplo **359** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e **intermediário 359-4**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,83 - 7,66 (m, 3H), δ 7,33 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,85 - 5,74 (m, 1H), 5,70 - 5,62 (m, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 2,61 - 2,35 (m, 3H), 2,25 - 1,67 (m, 10H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₆ClN₅O₆S: 736,29; encontrado: 736,10.

Método 2



[00790] Etapa 1: *tert*-Butilclorodimetilsilano (4,5 g, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (12 g, 24,9 mmol) e imidazol (2,2 g, 1,3 equiv) em DMF (60 mL). Após 2 hr, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com água, 5% de LiCl aquoso e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna (sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc / hexanos). As frações contendo produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo **359-2-1** (14,5 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 5,82 (ddd, *J* = 16,7, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 5,23 (dt, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, *J* = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 2,79 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,69 (td, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,86 (m, 2H), 1,77- 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, *J* = 9,3 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₆ClNO₄Si: 596,3; encontrado: 596,2.

[00791] Etapa 2: O **Intermediário 359-2-1** (14,5 g, 24,3 mmol) foi combinado com hidróxido de lítio (2,3 g, 4 equiv.), água (97 mL), me-

tanol (100 mL) e tetra-hidrofurano (150 mL). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 5 horas. A reação foi concentrada sob vácuo, em seguida a solução restante foi acidificada com HCl a 1 N aquoso (120 mL). A mistura foi extraída com EtOAc, e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo o intermediário **359-2-2**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (ddd, J = 16,8, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 5,24 (dt, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 3,61 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 14,5, 9,5 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,71 (td, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 1H), 1,77 (q, J = 8,4, 7,8 Hz, 2H), 1,65 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 1,55 (q, J = 12,9, 12,2 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (d, J = 4,5 Hz, 6H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClNO}_4\text{Si}$: 582,3; encontrado: 582,5.

[00792] Etapa 3: O Intermediário **359-2-2** (13,2 g, 22,7 mmol) foi combinado como o intermediário **110-1-2** (7,72 g, 1,05 equiv.), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,87 g, 1,10 equiv.), 4-dimetilaminopiridina, (3,05 g, 1,10 equiv.), e DCM (160 mL) foram combinados e agitados em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi diluída com DCM (200 mL) e lavada com água (150 mL), NaHCO_3 saturado (150 mL) e NH_4Cl saturado (150 mL). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna (sílica-gel, 0 a 100% de EtOAc / hexanos). As frações contendo produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo o intermediário **359-2-3**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 888,4; encontrado: 889,6.

[00793] Etapa 4: O Intermediário **359-2-3** (16,2 g, 18,2 mmol) foi

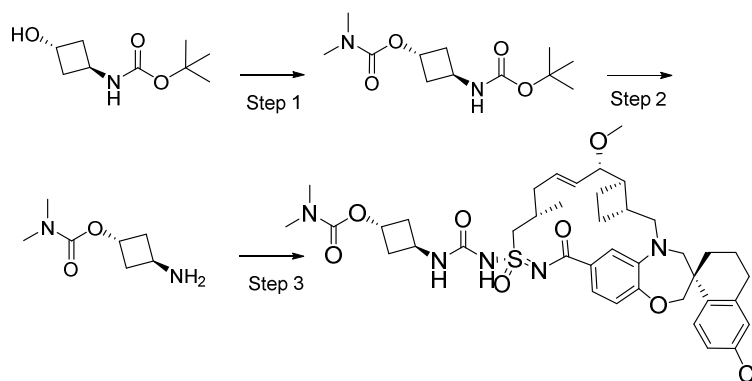
combinado com DCM (300 mL) e ácido trifluoroacético (100 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 16 horas. Os reagentes acima foram combinados e agitados em temperatura ambiente durante 16 horas. A maioria dos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com DCM (100 mL). Esta solução foi lavada com NaHCO₃ saturado (2 x 300 mL). O aquoso foi lavado com DCM (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia *flash* (0 a 100% de EtOAc / hexanos). As frações contendo produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo o intermediário **359-2-4**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (ddt, *J* = 16,2, 11,4, 5,7 Hz, 1H), 5,75 (dt, *J* = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 5,33 - 5,23 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 3H), 4,21 - 4,03 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,26 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 14,8, 8,9 Hz, 1H), 2,81- 2,71 (m, 3H), 2,58 (dt, *J* = 18,8, 8,5 Hz, 2H), 2,18 (dd, *J* = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 5H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,85 (q, *J* = 9,2, 8,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,43 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₄H₄₄ClN₃O₄S: 626,3; encontrado: 626,8.

[00794] Etapa 5: Uma solução de **intermediário 359-2-4** (300 mg, 0,48 mmol) em DCE (20 mL) foi desgaseificada com argônio durante 5 minutos. MgO (60 mg, 3,0 equiv) e catalisador Hoveyda-Grubbs II (60 mg, 0,20 equiv.) foram adicionados. A mistura foi agitada e desgaseificada durante 10 min. A mistura foi aquecida a 70 °C durante 2 horas. A reação foi resfriada e ACN foi adicionado. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna (sílica-gel, 20 a 100% (20% de MeOH/EtOAc)/hexanos). As fra-

ções contendo produto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo o intermediário **359-4**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,81 (dd, J = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 17,1, 9,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,77 (m, 4H), 1,72 - 1,47 (dd, J = 18,1, 9,2 Hz, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 598,3; encontrado: 598,5.

[00795] Etapa 6: Exemplo **359** foi preparado de maneira similar ao Exemplo **18**, usando o intermediário **359-4** e ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Exemplo 360



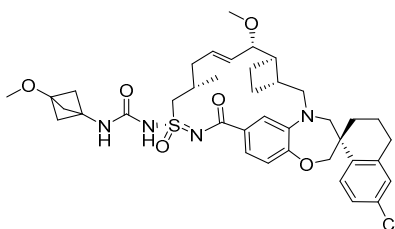
[00796] Etapa 1: Preparação de *trans*-3-((*tert*-butoxicarbonil) amino)ciclobutil dimetilcarbamato: *tert*-Butil *trans*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato (1000,0 mg, 5,341 mmol) foi tratado com cloreto de dimetilcarbâmico (1723,0 mg, 16,02 mmol, 3,0 equiv.) na presença de DMAP (1957,5 mg, 16,02 mmol, 3 equiv.) e DIPEA (3451,4 mg, 26,70 mmol, 5 equiv.) em DCE (20 mL) a 60°C durante 15 horas. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água (30 mL) e o todo foi extraído com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgâ-

nica obtida foi lavada com salmoura (30 mL) e secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta obtida foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (13 a 50% de EtOAc / hexano) para fornecer *trans*-3-((*tert*-butoxicarbonil) amino)ciclobutil dimetilcarbamato.

[00797] Etapa 2: Preparação de ácido bis-hidroclórico de *trans*-3-aminociclobutil dimetilcarbamato: *Trans*-3-((*tert*-butoxicarbonil) amino)ciclobutil dimetilcarbamato (114,2 mg, 0,442 mmol) foi tratado com 4N-HCl (6 mL) em temperatura ambiente. Após 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer ácido bis-hidroclórico *trans*-3-aminociclobutil dimetilcarbamato.

[00798] Etapa 3: Exemplo **360** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido bis-hidroclórico de *trans*-3-aminociclobutil dimetilcarbamato e Exemplo **109**, ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,94 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,16 (m, 7H), 2,89 (d, *J* = 13,0 Hz, 6H), 2,75 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H), 2,64 - 1,55 (m, 16H), 1,38 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₄₀H₅₃ClN₅O₇S: 782,33; encontrado: 781,74.

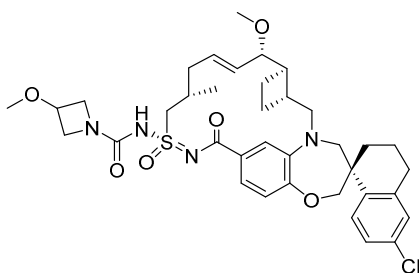
Exemplo 361



[00799] **Exemplo 361** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido hidroclórico 3-metoxibiciclo[1,1,1]pentan-1-amina e Exemplo **109**, ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 -

6,96 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,89 - 3,62 (m, 3H), 3,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,79 - 2,06 (m, 11H), 1,99 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{39}H_{50}ClN_4O_6S$: 737,31; encontrado: 736,72.

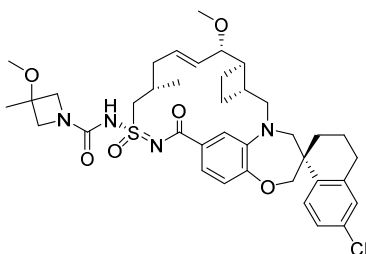
Exemplo 362



[00800] Um frasco de 4 dracmas foi carregado com Exemplo **109** (1 equiv., 0,025 mmol, 15 mg), difenil carbonato (8 equiv., 0,201 mmol, 43,0 mg), N,N-dimetilaminopiridina (5 equiv., 0,125 mmol, 15,3 mg) e MeCN (0,75 mL). O frasco de reação foi selado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Em um frasco separado, cloridrato de 3-metoxiazetidina (10 equiv., 0,251 mmol, 31,0 mg) foi tratado com MeCN (0,5 mL) e trietilamina (40 equiv., 1,0 mmol, 0,14 mL) em seguida combinado com a mistura de reação, selado e aquecido a 50 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (60 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA) e liofilizada para fornecer o produto desejado Exemplo **362**. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; encontrado: 710,79. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 5,96 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 14,9, 6,3$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 15,2$ Hz, 3H), 3,74 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 17,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 2H), 2,45 (dd, $J = 12,6, 7,9$ Hz, 2H), 2,32 (p, J

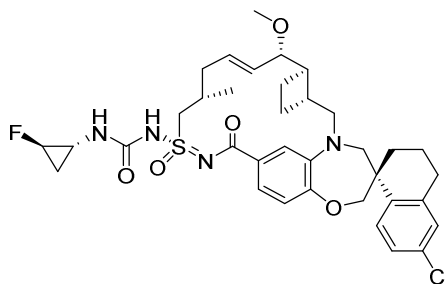
= 9,1 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 27,8, 14,4, 8,6 Hz, 3H), 2,01 - 1,63 (m, 6H), 1,42 (dd, J = 14,2, 10,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 363



[00801] O **Exemplo 363** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **362**, usando Exemplo **109** e cloridrato de 3-metóxi-3-metil-azetidina. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; encontrado: 724,90. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,88 - 3,54 (m, 6H), 3,31 - 3,29 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,33 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 1,98 - 1,66 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

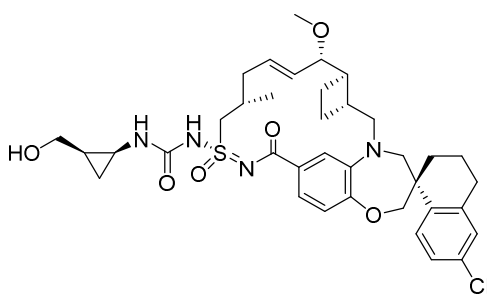
Exemplo 364



[00802] Um frasco de 4 dracmas seco no forno foi carregado com ácido (1S,2R)-2-fluorociclopropanocarboxílico (15 equiv., 0,376 mmol, 39,2 mg), tolueno (0,75 mL), trietilamina (16,5 equiv., 0,414 mmol, 0,058 mL) e difenilfosforil azida (15 equiv., 0,376 mmol, 0,081 mL). O frasco foi selado e aquecido a 85 °C em um banho de areia pré-aquecida durante 2 horas. A mistura de reação foi então resfriada para

temperatura ambiente, tratada com Exemplo **109** (1 equiv., 0,025 mmol, 15 mg), selada e aquecida a 45 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso meio saturado, neutralizada com HCl a 1 N, e lavada com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A mistura de reação bruta foi purificada por HPLC preparativa (60 a 100% de MeCN em água, 0,1% de TFA) e liofilizada para fornecer o produto desejado Exemplo **364**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₆H₄₄ClFN₄O₅S: 699,2778; encontrado: 698,72. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,98 - 6,84 (m, 2H), 5,99 (dd, *J* = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 4H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, *J* = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,95 (ddd, *J* = 20,9, 10,0, 5,1 Hz, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,41 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (dddd, *J* = 11,9, 7,8, 6,7, 5,3 Hz, 1H).

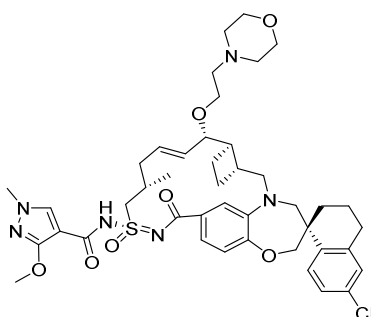
Exemplo 365



[00803] O Exemplo **365** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **316**, usando intermediário **316-3** (diretamente na Etapa 3) e Exemplo **109**. A configuração absoluta dos estereocentros de cis ciclopropano não foi determinada e é indicada arbitrariamente. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₇H₄₇ClN₄O₆S: 711,2978; encontrado: 710,84. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz,

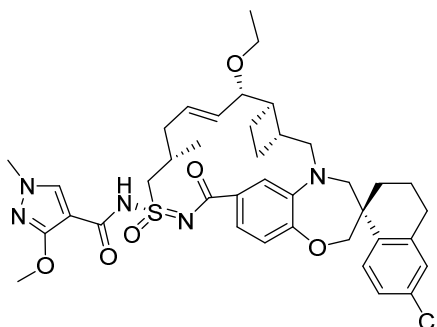
1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (dt, $J = 14,3, 6,8$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 15,3, 8,9$ Hz, 1H), 4,26 (td, $J = 15,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,89 - 3,60 (m, 5H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,2, 10,4$ Hz, 1H), 2,87 - 2,63 (m, 3H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 2,35 (dt, $J = 17,7, 9,6$ Hz, 1H), 2,25 - 2,03 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,99 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 0,44 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H).

Exemplo 366



[00804] O **Exemplo 366** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **367** usando Exemplo **223** e 4-(2-iodoetil)morfolina em vez de iodoetano. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,4; encontrado: 835,0.

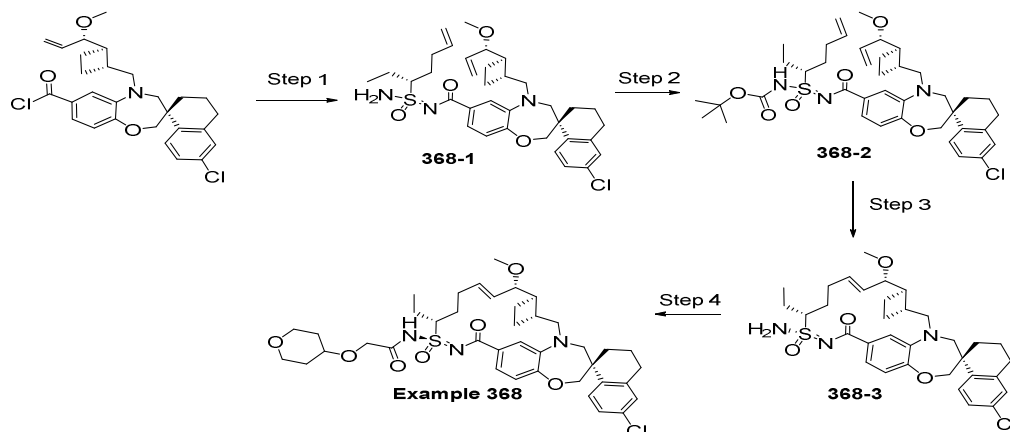
Exemplo 367



[00805] O **Exemplo 223** (10 mg, 0,014 mmol) foi dissolvido em DMF (0,1 mL). NaH foi adicionado em temperatura ambiente seguido por iodoetano (10 equiv.). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante meio de um bloco de aquecimento de metal. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. Após observar o consumo completo

do material de partida, o resíduo foi diretamente purificado por HPLC de fase reversa Gilson (60:40 → 100 de MeCN / H₂O, 0,1% de TFA) para fornecer o Exemplo **367**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₄₈ClN₅O₆S: 750,3; encontrado: 750,0.

Exemplo 368



[00806] Etapa 1: A uma solução agitada de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carbonil cloreto (600 mg, 1,19 mmol) em acetonitrila (12 mL) foi adicionado piridazina (105 mg, 1,31 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante 10 min. Uma solução da mistura de diastereômeros (3R)-N'-(*tert*-butildimetilsilil)hept-6-eno-3-sulfonimidamida (383 mg, 1,31 mmol) em acetonitrila foi adicionada e agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada para produzir **368-1**.

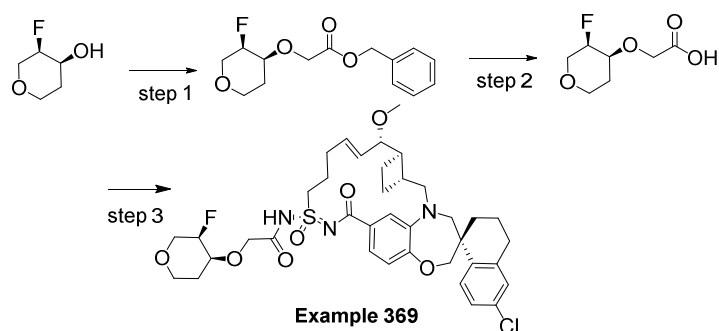
[00807] Etapa 2: A uma solução agitada de **368-1** (700 g, 1,09 mmol) em DCM (14 mL) foi adicionado di-*tert*-butil dicarbonato (334 mg, 1,53 mmol), trimetilamina (132 mg, 1,3 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (13 mg, 0,10 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com HCl a 1N, salmoura, e então uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi se-

cada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada para produzir **368-2**.

[00808] Etapa 3: A uma solução agitada de **368-2** (600 mg, 0,81 mmol) e Hoveyda-Grubbs II (50,6 mg, 0,08 mmol) em 1,2-dicloroetano (270 mL) foi desgaseificada com argônio. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada em cromatografia de fase reversa a 0,1% de TFA 65 a 95% de acetonitrila para fornecer **368-3**.

[00809] Etapa 4: A uma solução agitada de **368-3** (80 mg, 0,13 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético (31 mg, 0,196 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (40 mg, 0,26 mmol), e 4-(dimetilamino)piridina (31,9 mg, 0,26 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM, e lavada com HCl a 1N e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada, e purificada em cromatografia de fase reversa a 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o Exemplo **368**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (td, J = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,11 - 3,92 (m, 5H), 3,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 11,8, 8,7, 4,1 Hz, 3H), 3,41 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,31 (s, 5H), 2,96 - 2,64 (m, 3H), 2,39 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 2,19 - 1,58 (m, 15H), 1,42 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}$: 754,32; encontrado: 754,15.

Exemplo 369



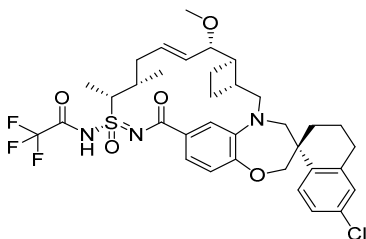
[00810] Etapa 1: (3R,4S)-3-Fluorotetra-hidro-2H-piran-4-ol (500 mg, 4,162 mmol) e benzil 2-bromoacetato (1,049 g, 4,579 mmol, 1,1 equiv) foram tratados com KHMDS (1,0M em THF, 4,16 mL, 4,16 mmol) em THF (15 mL) a -78°C durante 2 horas. A mistura resultante foi concentrada removendo THF e o resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer um produto cru. O produto cru foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica-gel (0 a 40% de EtOAc / hexano) para fornecer benzil 2-(((3R,4S)-3-fluorotetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acetato. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H).

[00811] Etapa 2: Benzil 2-(((3R,4S)-3-fluorotetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acetato (50,0 mg, 1,983 mg) foi tratado com 10% de Pd/C (1,9 mg) em EtOAc (5 mL) sob pressão atmosférica de uma atmosfera de hidrogênio durante 2 h. O catalisador foi filtrado através de Celita e o filtrado obtido foi concentrado. Ácido 2-(((3R,4S)-3-fluorotetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético cru foi imediatamente usado para a etapa subsequente sem purificação e caracterizações adicionais.

[00812] Etapa 3: **Exemplo 369** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 21 usando ácido 2-(((3R,4S)-3-fluorotetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,93 - 5,64 (m, 2H), 4,98 - 4,77 (m, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 4,15 - 3,97 (m,

4H), 3,88 (p, $J = 9,4$ Hz, 3H), 3,81 - 3,51 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 3H), 2,47 - 2,21 (m, 4H), 2,14 - 2,02 (m, 4H), 1,92 (p, $J = 8,6$ Hz, 3H), 1,77 - 1,69 (m, 3H), 1,38 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₈H₄₇ClFN₃O₇S: 744,28; encontrado: 744,28.

Exemplo 370

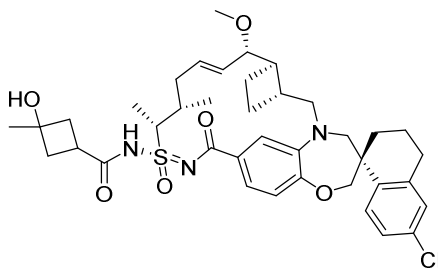


[00813] ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 2H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 3H), 2,50 - 1,72 (m, 10H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₅H₄₁ClF₃N₃O₅S: 708,25; encontrado: 708,2.

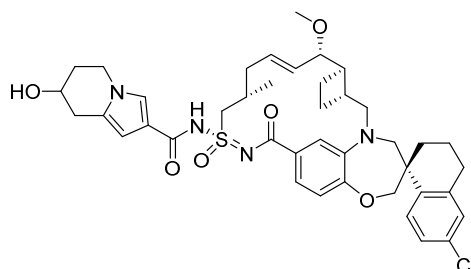
Exemplo 371

[00814] A mistura de ácido 3-hidróxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico (2,6 mg, 0,0196 mmol) e Exemplo **110** (8,0 mg, 0,0131 mmol) em DCM (1,0 mL) foi resfriada para 0 °C. Sal de HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,0 mg, 0,0261 mmol) foi adicionado seguido por DMAP (3,2 mg, 0,0261 mmol). A reação foi removida do banho de resfriamento e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada para remover DCM, diluída com DMF (1 mL), filtrada e purificada por HPLC prep de fase reversa Gilson (60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA). Frações desejadas foram agrupadas e congeladas, secadas para fornecer o Exemplo **371**. LCMS-ESI⁺

(m/z): calculada H⁺ para C₃₉H₅₀ClN₃O₆S: 724,31; encontrado: 723,99.

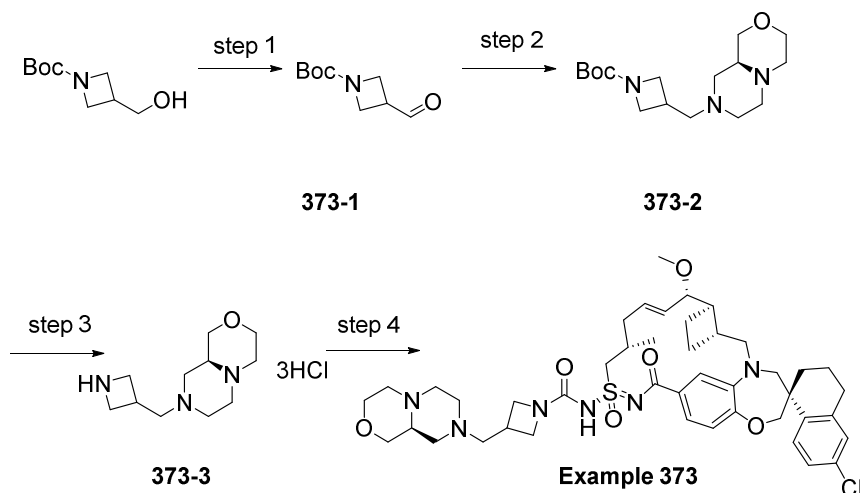


Exemplo 372



[00815] O **Exemplo 306** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18** usando ácido 7-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxílico e Exemplo **109**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₁H₄₉ClN₄O₆S: 761,3; encontrado: 761,0.

Exemplo 373



[00816] **Etap**a 1: Síntese de **373-1**: *tert*-butil 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (139 mg, 0,742 mmol) foi dissolvida em DCM (5,0 mL) e resfriada para 0°C, Dess-Martin Periodinano (409 mg, 0,965 mmol) foi adicionado. A reação foi removida do banho de resfriamento e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A

reação foi então tratada com tiosulfato de sódio a 1 N (10,0 mL) e NaHCO_3 saturado. (10,0 mL), agitada vigorosamente durante 15 minutos. A mistura foi então diluída com DCM (20,0 mL), as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer **373-1**.

[00817] **Etapla 2:** Síntese de **373-2**: (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina; dicloridrato (713 mg, 3,31 mmol) foi suspensa em DCM (10,0 mL) em temperatura ambiente, 25 % em peso de NaOMe em MeOH (1,55 mL) foi adicionado gota a gota. A suspensão leitosa resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada, tratada com EtOAc em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado, e secado sobre a linha de vácuo durante a noite. O material de base livre (57,6 mg, 0,405 mmol) foi dissolvido em DCM (4,0 mL) em temperatura ambiente. **373-1** (50,0 mg, 0,27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas antes de STAB (85,8 mg, 0,405 mmol) ser adicionado. A mistura recém-formada foi agitada durante 1 hora. A reação foi concentrada removendo DCM, redissolvida em EtOAc, e tratada com NaOH a 1N, camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. Camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer **373-2**. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$: 312,22; encontrado: 312,23.

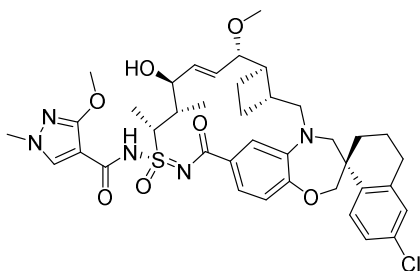
[00818] **Etapla 3:** Síntese de **373-3**: **373-2** (84,0 mg, 0,27 mmol) foi dissolvida em DCM (1,0 mL) em temperatura ambiente, HCl a 4N em 1,4-dioxano (0,27 mL, 1,08 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada, coevaporada com EtOAc três vezes, novamente secada na linha de vácuo para fornecer **373-3**.

[00819] **Etapla 4:** Exemplo **373** foi sintetizado da mesma maneira

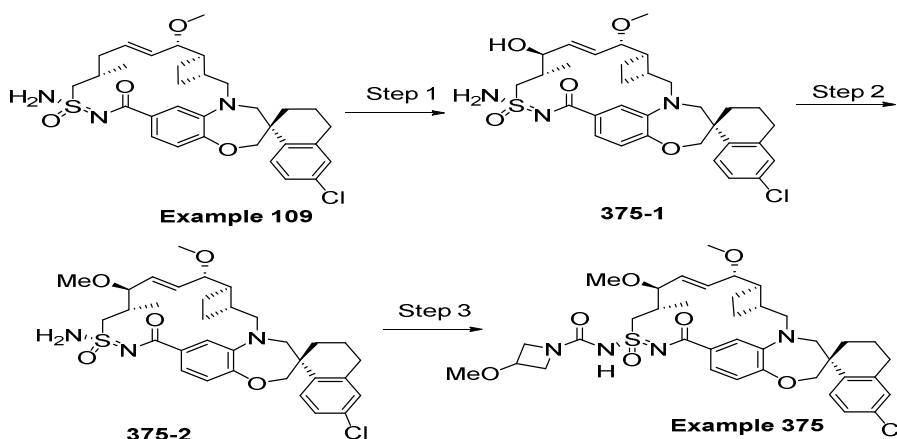
que o Exemplo **75** usando **Exemplo 109** e **373-3** e DIEA. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₄₄H₅₉ClN₆O₆S: 835,39; encontrado: 835,26.

Exemplo 374

[00820] **Exemplo 374** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **279** usando **Exemplo 188** e dióxido de selênio (40 eq). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 - 3,76 (m, 6H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,91 - 2,72 (m, 2H), 2,57 - 2,27 (m, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 6H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₃₉H₄₈ClN₅O₇S: 766,30; encontrado: 765,05.



Exemplo 375



[00821] Etapa 1: Exemplo **109** (445 mg, 0,744 mmol) foi dissolvido em dioxano (7 mL). Dióxido de selênio (330 mg, 4 equiv.) foi adicionado em uma porção. A mistura foi aquecida até refluxo até LCMS indicar aproximadamente 50% de conversão para o álcool alílico corres-

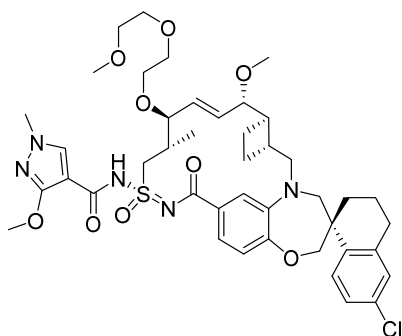
pondente. A mistura de reação foi então resfriada para temperatura ambiente e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (40 a 90% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer **intermediário 375-1**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 15,5, 9,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 15,0, 6,1 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 3H), 2,57 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,66 (m, 7H), 1,43 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₃₂H₄₀ClN₃O₅S: 614,3; encontrado: 614,1.

[00822] Etapa 2: Di-*terc*-butil dicarbonato (16,9 mg, 77,4 μmol) foi adicionado a uma mistura agitada de **intermediário 375-1** (31,7 mg, 51,6 μmol), trietilamina (21,6 μL, 155 μmol), 4-(dimetilamino)piridina (18,9 mg, 155 μmol), e água (4,6 μL, 260 μmol) em tetra-hidrofurano (3,0 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 40 minutos, uma solução de ácido cítrico (200 mg) em água (5 mL) foi adicionada. Acetato de etila (60 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (30 mL) e a mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 30 mL), em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1,0 mL), agitado, e resfriado para -40 °C. Iodometano (32,2 μL, 516 μmol) foi adicionado por meio de seringa. Após 1 min, solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano) foi adicionada durante 1 min por meio de seringa. Após 1 minuto, a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 30 minutos, uma solução de ácido fosfórico (260 mg) e di-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (90

mg) em água (10 mL) foi adicionada. Acetato de etila (60 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com a mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 30 mL) e salmoura (2 × 30 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Ácido trifluoroacético (1,0 mL) foi adicionado. Após 20 minutos, ácido trifluoroacético (0,55 mL) foi adicionado. Após 30 minutos, uma solução de dihidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (6,3 g) em água (15 mL) foi adicionada. Salmoura (10 mL) foi adicionada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0 a 70% de acetato de etila em diclorometano) para fornecer **375-2**.

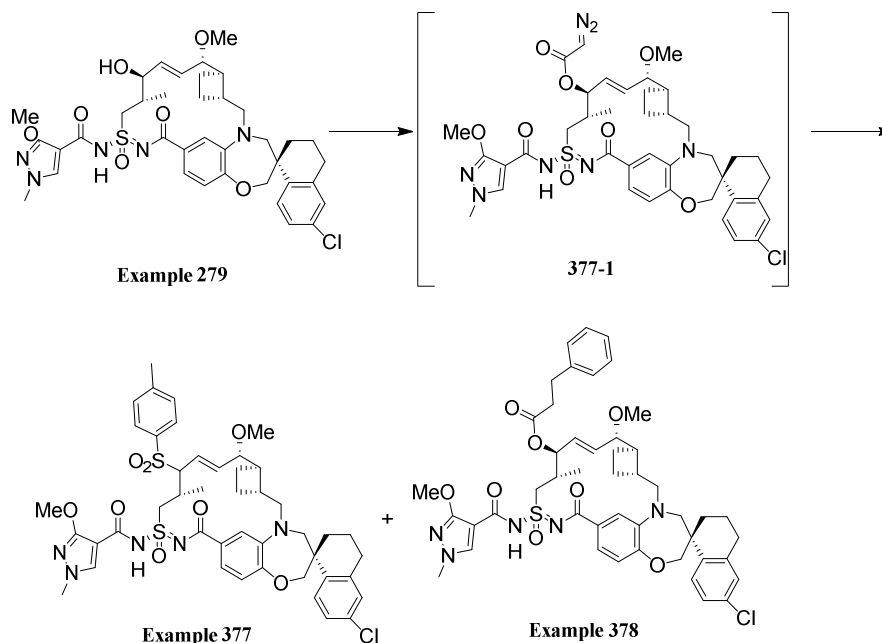
[00823] Etapa 2: Exemplo **375** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **244** usando **375-2** em vez de **240-1**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 15,3, 8,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 4H), 4,13 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,44 (m, 6H), 3,39 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (dd, *J* = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 3,05 - 1,38 (m, 14H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 741,2.

Exemplo 376



[00824] O **Exemplo 376** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando 1-iodo-2-(2-metoxietóxi)etano e Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 15,4, 7,3 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 9H), 3,82 (m, 5H), 3,76 - 3,58 (m, 6H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,51 (br, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,0 - 1,89 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,46 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{S}$: 854,3; encontrado: 854,1.

Exemplo 377 e Exemplo 378



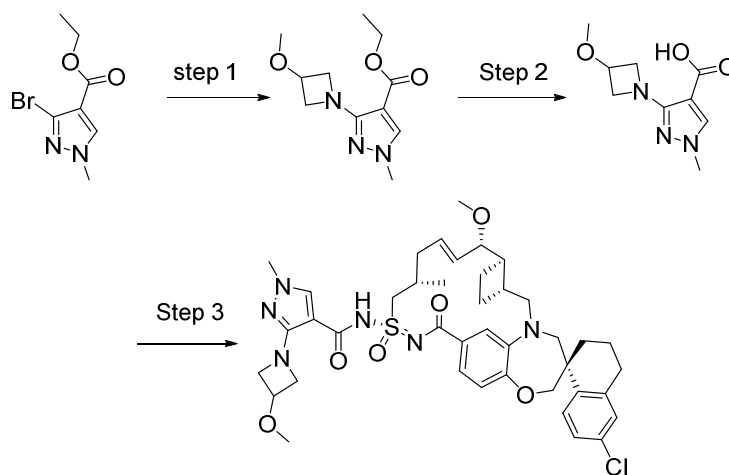
[00825] 2-(2-Tosil-hidrazono)acetil cloreto (34,4 mg, 132 μmol) e *N,N*-dimetilanilina (33,5 μL , 264 μmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução agitada de Exemplo **279** (33,1 mg, 44,0 μmol) em diclorometano (0,9 mL) a 0°C. Após 7 minutos, a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 55 minutos, 2-(2-tosil-hidrazono)acetil cloreto (80,0 mg, 307 μmol) e *N,N*-dimetilanilina (80,0 μL , 630 μmol) foram adicionados sequencialmente. Após 13 min, a

mistura resultante foi resfriada para 0°C, e trietilamina (163 µL, 1,17 mmol) foi adicionada por meio de seringa. Após 20 minutos, tolueno (60 mL) e a mistura de mono-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (160 mg) e hepta-hidrato de fosfato de hidrogênio de sódio (1,04 g) em água (100 mL) foram adicionados sequencialmente. A mistura bifásica foi agitada, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com uma mistura de mono-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (80 mg) e hepta-hidrato de fosfato de hidrogênio de sódio (502 mg) em água (50 mL), uma solução de ácido cítrico (100 mg) em água (50 mL), e água (50 mL); secada sobre sulfato de sódio anidro; filtrada; e concentrada sob pressão reduzida para um volume de 8,5 mL. A mistura resultante contendo **377-1** bruto foi adicionada durante 90 min por meio de bomba de seringa a uma mistura vigorosamente agitada de complexo de tolueno de trifluorometanossulfonato de cobre(I) (6,7 mg, 22 µmol) e tolueno (5,0 mL) a 100°C. Após 15 minutos, a mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente, foi filtrada através celita, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por hplc preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer o Exemplo **377** como uma mistura de 1:1 de diastereômeros. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,21 - 6,64 (m, 11H), 6,20 - 5,79 (m, 1H), 5,74 - 5,14 (m, 2H), 4,25 - 2,99 (m, 17H), 2,99 - 1,17 (m, 17H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,5H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,5H). LCMS: 890,1. Eluição adicional forneceu Exemplo **378**. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 6,32 (m, 10H), 6,32 - 5,21 (m, 3H), 4,29 - 2,84 (m, 8H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,83 - 1,21 (m, 18H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 884,2.

Exemplo 379

[00826] Etapa 1: Preparação de etil 3-(3-metoxiazetidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato: A mistura de reação de etil 3-bromo-1-metil-

pirazol-4-carboxilato (150 mg, 0,64 mmol), cloridrato de 3-metoxiazetidina (119,3 mg, 0,97 mmol), Cs_2CO_3 (629,09 mg, 1,93 mmol) e XtanTphos Pd G3 (122,07 mg, 0,13 mmol) em N-Metil-2-pirrolidona (3 mL) foi aquecida a 120 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, lavada com água, extraída com EtOAc, secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada, e purificada por coluna de sílica-gel (eluindo com 0 a 100% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto.



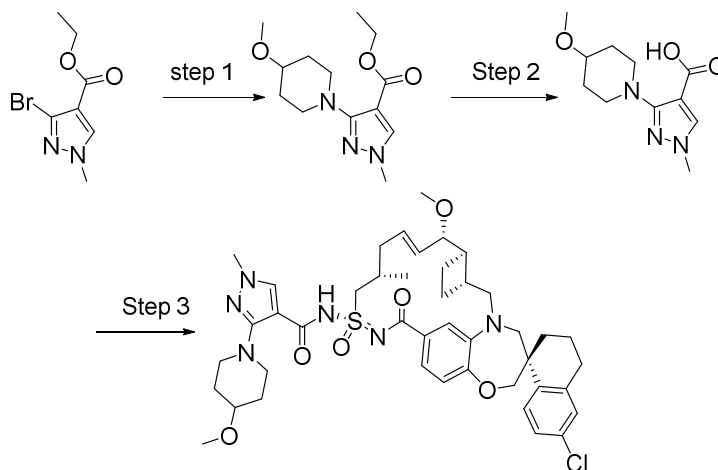
[00827] Etapa 2: Preparação de ácido 3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A mistura de reação de etil 3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-metil-pirazol-4-carboxilato (14 mg, 0,06 mmol), NaOH a 2M (0,06 mL) em EtOH (1,0 mL) e água (0,5 mL) foi agitada a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, concentrada, coevaporada com tolueno para remover umidade e ir para a próxima etapa sem purificação.

[00828] Etapa 3: Exemplo **379** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18**, usando Exemplo **109** em vez de Exemplo **5**, e ácido 3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico foi usado em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H),

4,13 - 4,02 (m, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 14,9, 9,3$ Hz, 2H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,49 (d, $J = 26,9$ Hz, 4H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,73 (m, 6H), 1,46 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 791,33; encontrado: 791,13.

Exemplo 380

[00829] Etapa 1: Preparação de etil 3-(4-metóxi-1-piperidil)-1-metil-pirazol-4-carboxilato: A mistura de reação de etil 3-bromo-1-metil-pirazol-4-carboxilato (200 mg, 0,86 mmol), 4-metoxipiperidina (197,67 mg, 1,72 mmol), Cs_2CO_3 (838,79 mg, 2,57 mmol) e XtanTphos Pd G3 (162,76 mg, 0,17 mmol) em dimetilacetamida (5 mL) foi aquecida a 120 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, lavada com água, extraída com EtOAc, secada sobre $MgSO_4$, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto (14 mg).

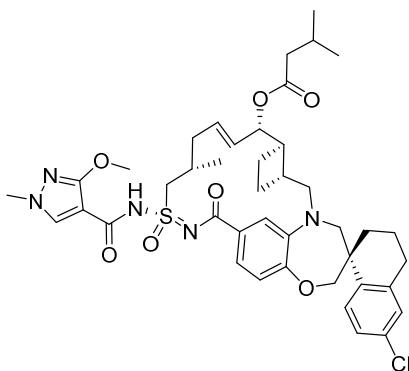


[00830] Etapa 2: Preparação de ácido 3-(4-metóxi-1-piperidil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico: A mistura de reação de etil 3-(4-metóxi-1-piperidil)-1-metil-pirazol-4-carboxilato (14 mg, 0,05 mmol), NaOH a 2M (0,05 ml) em EtOH (1 mL) e água (0,5 mL) foi aquecida a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi então resfriada, concentrada, coe-

vaporada com tolueno para remover umidade e ir para a próxima etapa sem purificação.

[00831] Etapa 3: Exemplo **380** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **18**, usando Exemplo **109** em vez de Exemplo **5**, e ácido 3-(4-metóxi-1-piperidil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico foi usado em vez de ácido 3-metoxipropiônico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,11 (dt, $J = 14,5, 6,9$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,3, 8,7$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 3H), 3,91 - 3,74 (m, 5H), 3,70 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 - 3,22 (m, 3H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,90 - 2,69 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,20 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 17,1$ Hz, 4H), 1,94 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,91 - 1,65 (m, 6H), 1,45 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$: 819,36; encontrado: 819,20.

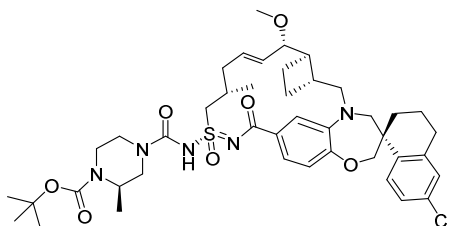
Exemplo 381



[00832] Exemplo **381** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **223** usando ácido 3-metilbutanoico e **intermediário 266-2**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,93 (dt, $J = 13,6, 6,6$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 15,7, 6,1$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,21 - 3,97 (m, 6H), 3,96 - 3,62 (m, 6H), 3,32 (d, $J = 14,4$

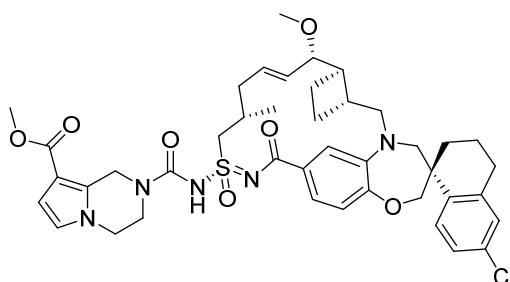
Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 15,2, 9,6$ Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,61 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,55 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 4H), 1,97 - 1,60 (m, 5H), 1,34 (d, $J = 52,1$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (dd, $J = 6,4, 5,2$ Hz, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{42}H_{52}ClN_5O_7S$: 807,42; encontrado: 807,17.

Exemplo 382



[00833] O **Exemplo 382** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e *tert*-butil (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,3$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 14,8, 6,3$ Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 3H), 3,85 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 4H), 3,17 - 2,98 (m, 3H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,68 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 1,24 - 1,09 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $C_{43}H_{58}ClN_5O_7S$: 824,37; encontrado: 823,89.

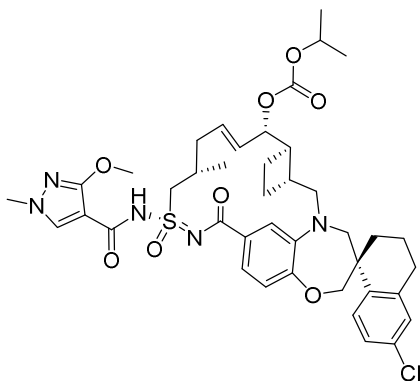
Exemplo 383



[00834] O **Exemplo 383** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo 75 usando **Exemplo 109** e metil 1,2,3,4-tetra-hidropirrolol[1,2-

a]pirazina-8-carboxilato. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,02 - 5,89 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,2, 9,3$ Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 5H), 3,88 - 3,53 (m, 8H), 3,28 - 3,23 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,66 (m, 7H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 804,31; encontrado: 803,76.

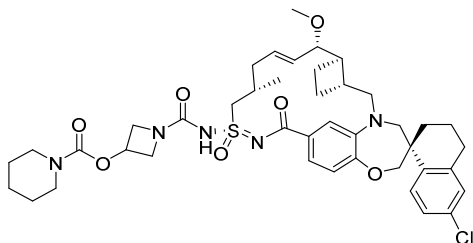
Exemplo 384



[00835] A uma solução agitada de Exemplo **223** (10 mg, 0,014 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado isopropil carbonocloridato (16,97 mg, 0,138 mmol) a 0°C e agitada durante 30 min em seguida a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada e purificada em cromatografia de fase reversa a 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer o Exemplo **384**. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 (dt, $J = 14,3, 6,5$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 15,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,86 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,21 - 3,96 (m, 5H), 3,82 (s, 6H), 3,32 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 15,2, 10,0$ Hz, 1H), 2,86 - 2,24 (m, 9H), 2,20 - 1,58 (m, 8H), 1,42 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,30 (dd, $J = 7,3, 6,2$ Hz, 6H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_8\text{S}$: 808,31; encontra-

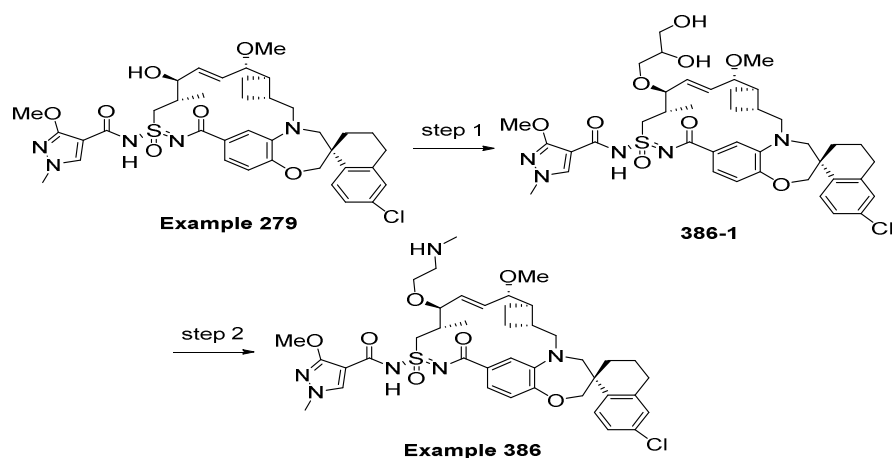
do: 808,60.

Exemplo 385



[00836] O **Exemplo 385** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido bis-trifluoroacético de *trans*-azetidin-3-il piperidina-1-carboxilato e Exemplo **109**, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,95 (dt, $J = 14,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 5,14 - 5,02 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 3H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 15,0, 5,7$ Hz, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 4H), 3,27 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,85 - 2,65 (d, $J = 18,2$ Hz, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,49 (m, 8H), 1,44 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 808,34; encontrado: 807,90.

Exemplo 386



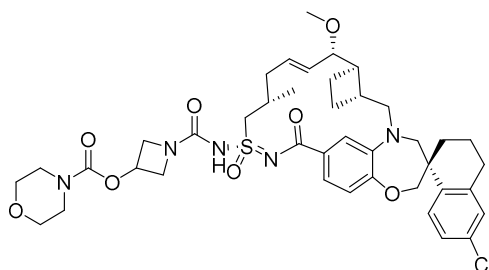
[00837] Etapa 1: Solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 199 μL , 199 μmol) foi adicionada durante 1

min por meio de seringa a uma mistura agitada de Exemplo **279** (30 mg, 40 μmol) e alil brometo (20,7 μL , 239 μmol) em tetra-hidrofurano (2,0 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 2 minutos, a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente. Após 40 minutos, uma solução de ácido cítrico (100 mg) em água (10 mL) foi adicionada. Acetato de etila (35 mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (10 mL) e a mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 20 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em álcool *terc*-butílico (1,0 mL), água (0,5 mL), e tetra-hidrofurano (0,3 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente, e 4-metilmorfolina-*N*-óxido (9,9 mg, 85 μmol) e solução de tetróxido de ósmio (2,5 % em peso em álcool *terc*-butílico, 50 μL , 4 μmol) foram adicionados sequencialmente. Após 90 minutos, sulfito de sódio (83,2 mg, 808 μmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada vigorosamente. Após 10 minutos, a mistura resultante foi filtrada através celita, e a massa filtrante foi extraída com acetato de etila (25 mL) e diclorometano (10 mL). Os filtrados combinados foram lavados sequencialmente com a mistura de ácido cítrico (100 mg) em água (10 mL) e salmoura (10 mL) e uma mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 10 mL), secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados através de celita, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **386-1**.

[00838] Etapa 2: Periodato de sódio (23,3 mg, 109 μmol) foi adicionado a uma mistura vigorosamente agitada de **386-1** (12 mg, 15 μmol), tetra-hidrofurano (1,0 mL), e água (0,5 mL) em temperatura ambiente. Após 45 min, acetato de etila (30 mL) e uma solução de ácido cítrico (100 mg) em água (10 mL) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi lavada com a mistura de água e salmoura (1:1 v:v, 2 \times 15 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno

(3,0 mL), sarcosina finamente moída (25,9 mg, 290 μ mol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada vigorosamente e foi aquecida a 120 °C. Após 45 minutos, a mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer o Exemplo **386**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,00 (m, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,95 - 3,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 10,2, 6,0, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,93 - 1,59 (m, 13H), 2,77 (s, 3H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 809,3.

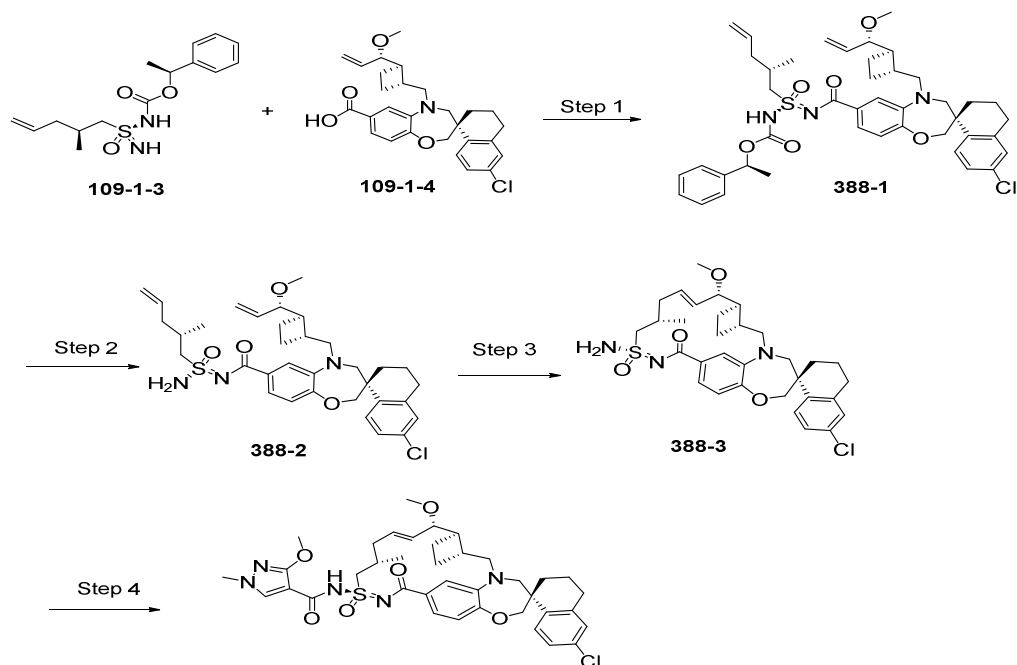
Exemplo 387



[00839] O **Exemplo 387** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **75** usando ácido bis-trifluoroacético de *trans*-azetidin-3-il morfolina-4-carboxilato e Exemplo **109**, ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dt, J = 5,0, 2,1 Hz, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 5,12 (tt, J = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 25,5, 6,3 Hz, 4H), 3,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 6H), 3,48 (d, J = 24,7 Hz, 4H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,67 (m, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,65 (m, 5H), 1,42 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6

Hz, 3H).LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ calculada para C₄₁H₅₃ClN₅O₈S: 810,32;encontrado: 809.82.

Exemplo 388



Example 388

[00840] Etapa 1: Síntese de intermediário **388-1**: A mistura de **109-1-3** (155,0 mg, 0,498 mmol) e **109-1-4** (200 mg, 0,415 mmol) em DCM (3,0 mL) a temperatura ambiente foi tratada com EDCI. HCl (159 mg, 0,830 mmol) seguido por DMAP (101 mg, 0,83 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante a noite a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100,0 mL), lavado com NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para fornecer **388-1**. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₄₃H₅₂ClN₃O₆S: 774,33; encontrado: 774,02.

[00841] Etapa 2: Síntese de **388-2**: **388-1** foi tratada com a mistura de TFA (2,0 mL) e DCM (4,0 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi então diluída com EtOAc, neutralizada com NaHCO₃ saturado até pH~7, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer **388-2** bruto, purificada por combiflash (12 g de sílica-gel, 0 a 50% de EtOAc / hexanos).

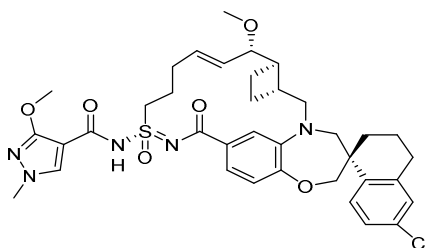
Frações desejadas foram combinadas e concentradas, e tratadas com MeOH para fornecer **388-2**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,78 (ddt, $J = 16,1$, 10,8, 6,9 Hz, 1H), 5,57 (ddd, $J = 17,1$, 10,5, 7,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,02 (m, 4H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,62 (dd, $J = 14,3$, 4,4 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 3H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,53 (pd, $J = 8,0$, 4,0 Hz, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,47 (m, 4H), 1,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

[00842] Etapa 3: Síntese de **388-3**: A solução de **388-2** (173 mg, 0,277 mmol) em DCE (35,0 mL) foi desgaseificada com nitrogênio. Catalisador Hoveyda-Grubbs II (26,0 mg, 0,0415 mmol) foi adicionado, a mistura resultante foi aspergida com nitrogênio durante mais 3 minutos, e em seguida ela foi tampada e aquecida a 80°C durante a noite sob balão de nitrogênio. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, misturada com sílica-gel, concentrada até secar e purificada por combiflash (12 g de sílica-gel, 0 a 60% de EtOAc / hexanos, carga seca). Frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer **388-3**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,02 (dt, $J = 14,1$, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 15,4$, 8,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 14,1$, 6,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,8$, 3,3 Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 4H), 1,84 - 1,70 (m, 3H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 598,24; encontrado: 598,03.

[00843] Etapa 4: À mistura de **388-3** (70,0 mg, 0,117 mmol) e ácido 3-metóxi-1-metil-pirazol-4-carboxílico (36,5 mg, 0,234 mmol) em DCM

(2,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI. HCl (44,7 mg, 0,234 mmol) seguido por DMAP (28,6 mg, 0,234 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi então concentrada, redissolvida em DMF (3,6 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson. Frações desejadas foram combinadas e concentradas, congeladas secas, trituradas com acetronitrila, e filtradas para fornecer o Exemplo **388**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 6H), 3,83 - 3,74 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,66 - 2,40 (m, 5H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 736,29; encontrado: 735,97.

Exemplo 389

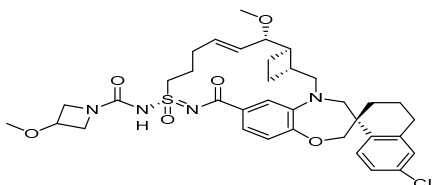


[00844] O **Exemplo 389** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético e usando Exemplo **5** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 15,7, 5,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,89 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s,

3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,01 - 1,55 (m, 16H), 1,54 - 1,41 (m, 1H).

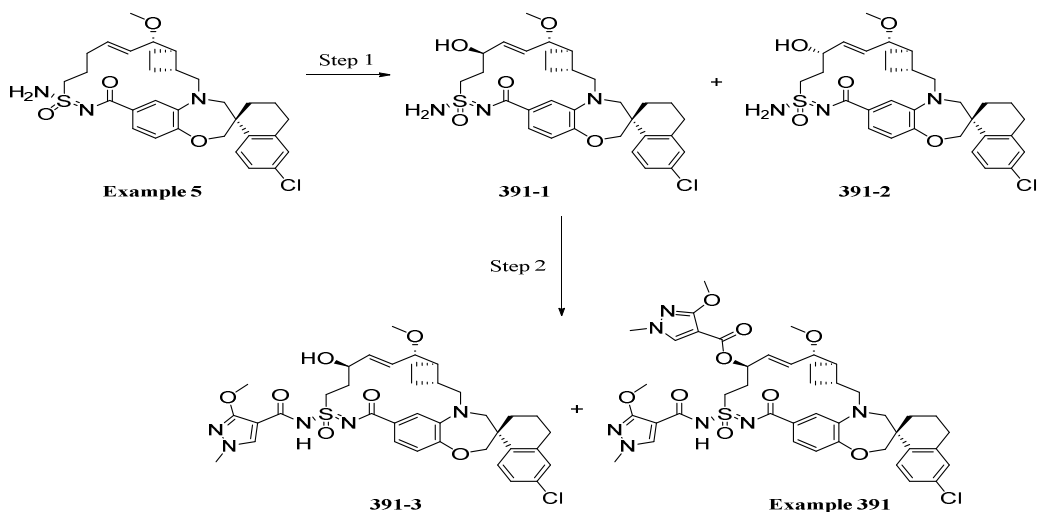
LCMS: 722,1.

Exemplo 390



[00845] **Exemplo 390** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **244** usando o **Exemplo 5** em vez de **240-1**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,98 - 5,87 (m, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 3H), 4,12 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,99 - 3,22 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 15,2, 10,8$ Hz, 1H), 2,95 - 1,55 (m, 16H), 1,52 - 1,41 (m, 1H). LCMS: 697,1.

Exemplo 391

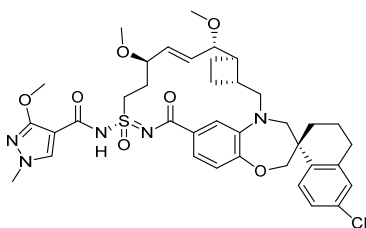


[00846] Etapa 1: Dióxido de selênio (261 mg, 2,36 mmol) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada de Exemplo **5** (393 mg, 673 μmol) em 1,4-dioxano (6,7 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida a 80 °C. Após 10 minutos, a mistura resultante foi aquecida a 100°C. Após 60 minutos, a mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente e foi filtrada através celita. A

massa filtrante foi extraída com diclorometano (10 mL), e os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por hplc preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer **391-1** e **391-2**.

[00847] Etapa 2: Exemplo **391** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético e usando **391-1** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,01 (m, 2H), 5,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,70 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,0, 10,9 Hz, 1H), 2,93 - 1,54 (m, 14H), 1,54 - 1,43 (m, 1H). LCMS: 898,0 ($M+\text{Na}$) $^+$.

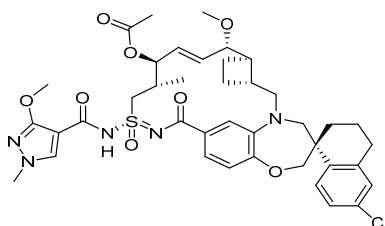
Exemplo 392



[00848] Solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 27 μL , 27 μmol) foi adicionada durante 1 minuto por meio de seringa a uma mistura agitada de **Intermediário 391-3** (4,0 mg, 5,4 μmol) e iodometano (3,4 μL , 54 μmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Após 2 minutos, a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 7 minutos, ácido trifluoroacético (50 μL) foi adicionado, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer Exemplo **392**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,11 (s, 1H),

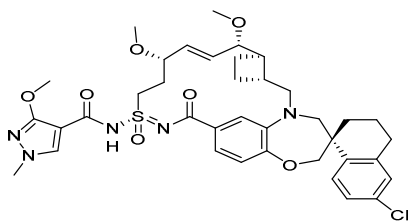
7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 15,7, 7,2$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 15,7, 8,0$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,94 - 3,43 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, $J = 14,8, 10,9$ Hz, 1H), 2,96 - 1,63 (m, 14H), 1,56 - 1,46 (m, 1H). LCMS: 752,2.

Exemplo 393



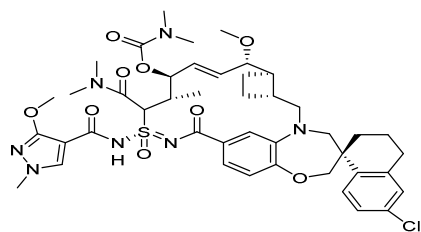
[00849] Anidrido acético (5,0 μ L, 53 μ mol) foi adicionado por meio de seringa a uma mistura agitada de Exemplo **279** (4 mg, 5 μ mol) e 4-(dimetilamino)piridina (7,8 mg, 64 μ mol) em diclorometano (0,6 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida para 45 °C. Após 30 minutos, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer Exemplo **393**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J = 15,8, 5,4$ Hz, 1H), 5,90 (dd, $J = 15,7, 7,4$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,18 (dd, $J = 15,2, 6,8$ Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,18 (dd, $J = 15,2, 10,4$ Hz, 1H), 2,96 - 1,18 (m, 17H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 794,1.

Exemplo 394

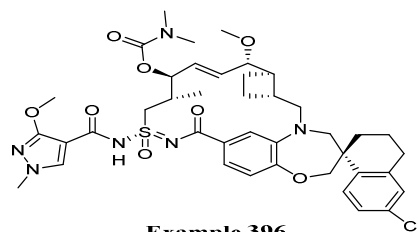


[00850] O **Exemplo 394** foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo **106** usando ácido 3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico em vez de ácido 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)acético e usando **391-2** em vez de **106-4**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,3, 7,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 15,9, 5,0 Hz, 1H), 4,31 - 3,68 (m, 6H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,85 - 1,54 (m, 14H), 1,53 - 1,39 (m, 1H). LCMS: 752,1.

Exemplo 395 e Exemplo 396



Example 395

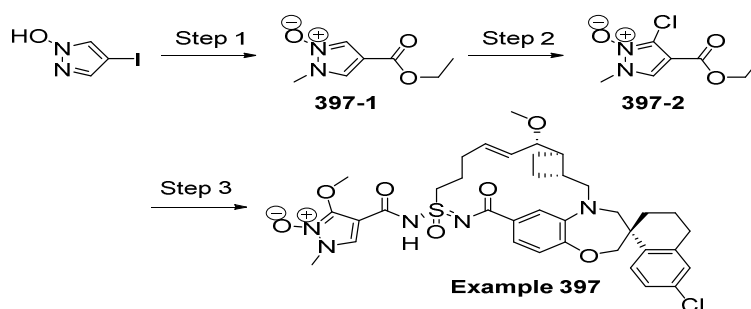


Example 396

[00851] Preparação de Exemplo **395** e Exemplo **396**: Solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 66,5 μL , 66,5 μmol) foi adicionada durante 1 minuto por meio de seringa a uma solução agitada de Exemplo **279** (5,0 mg, 6,6 μmol) em tetra-hidrofurano (0,6 mL) a -40°C . Após 1 minuto, cloreto de *N,N*-dimetilcarbamila (12,2 μL , 133 μmol) foi adicionado por meio de seringa. Após 2 minutos, a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 40 minutos, ácido acético (50 μL) e metanol (100 μL) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetoni-

trila/água) para fornecer Exemplo **395**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,43 - 7,66 (m, 2H), 7,48 - 7,05 (m, 4H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 6,13 - 5,42 (m, 2H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,34 - 3,10 (m, 17H), 3,10 - 1,18 (m, 28H). LCMS: 894,6. Eluição adicional forneceu Exemplo **396**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,20 - 6,65 (m, 7H), 6,34 - 5,38 (m, 3H), 4,51 - 3,22 (m, 17H), 3,22 - 1,12 (m, 20H), 1,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). LCMS: 823,0.

Exemplo 397



[00852] Etapa 1: Sulfato de dimetila (8,54 mL, 90,2 mmol) foi adicionado por meio de seringa a uma solução agitada de 4-iodo-1H-pirazol-1-ol (3,79 g, 18,0 mmol) em clorofórmio (20 mL) em temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura resultante foi despejada em dietil éter (150 mL), e a mistura não homogênea resultante foi agitada vigorosamente. O sobrenadante foi decantado, e o gel residual foi dissolvido em etanol (19 mL) e agitado em temperatura ambiente. Trietilamina (8,33 mL, 59,8 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (375 mg, 512 μmol) foram adicionados sequencialmente. A mistura resultante foi colocada sob uma atmosfera de monóxido de carbono (1 atm) e foi aquecida para 90°C. Após 28 horas, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente e foi filtrada por meio de celite. A massa filtrante foi extraída com uma mistura de metanol (25 mL) e diclorometano (50 mL). Fosfato de potássio (14,5 g, 68,3 mmol) foi adicionado aos filtrados combinados, e a mistura não homogênea resultante foi agitada vigorosamente. Após 15 minutos, a mistura resultante foi filtrada por meio de celite e foi concentrada sob

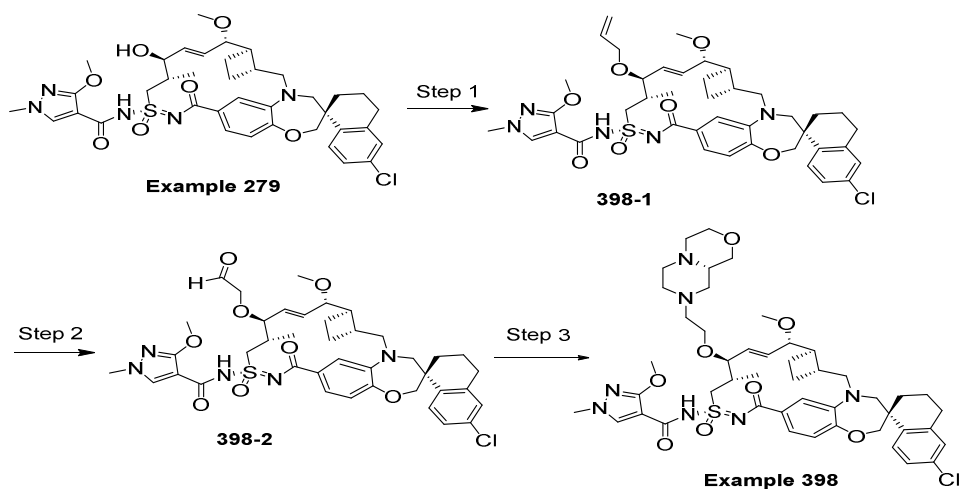
pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (50 mL) e tolueno (25 mL), basic alumina (30 g) foi adicionada, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 6% de metanol em diclorometano) para fornecer **397-1**.

[00853] Etapa 2: solução de complexo de cloreto de lítio - cloreto de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnésio (1,0 M em tetra-hidrofurano / tolueno, 3,85 mL, 3,85 mmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agitada de **397-1** (131 mg, 770 µmol) em tetra-hidrofurano (40 mL) a -40 °C. Após 3 horas, uma solução de hexacloroetano (1,28 g, 5,39 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL) foi adicionada por meio de uma cânula. Após 3 minutos, a mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 4,5 horas, sílica-gel (12 g) foi adicionada, e a suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (0 a 5% de metanol em diclorometano) para fornecer **397-2** impuro. O material impuro foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer **397-2**.

[00854] Etapa 3: Solução de metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 121 µL, 528 µmol) foi adicionada por meio de seringa a uma solução agitada de **397-2** (21,6 mg, 106 µmol) em metanol (0,5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi aquecida para 70°C. Após 22 minutos, solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 M, 158 µL, 317 µmol) foi adicionada por meio de seringa. Após 15 minutos, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e solução de cloreto de hidrogênio (4,0 M em 1,4-dioxano, 211 µL, 844 µmol) foi adicionada por meio de seringa. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (1,0 mL) e foi agitado em temperatura ambiente. **106-4** (10,0 mg,

16,7 μmol), 4-(dimetilamino)piridina (20,4 mg, 167 μmol), e cloridrato de 3-(((etilimino)metileno)amino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (12,8 mg, 66,9 μmol) foram adicionados sequencialmente, e a mistura resultante foi aquecida para 45°C. Após 1 hora, a mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrila/água) para fornecer **Exemplo 397**. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,96 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 6,87 (m, 5H), 6,15 - 6,00 (m, 1H), 5,69 - 5,50 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,25 - 3,24 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 1,19 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS: 752,2.

Exemplo 398



[00855] Etapa 1: Síntese de **398-1**: A uma solução de Exemplo **279** (20,0 mg, 0,0266 mmol) em DMF (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado alil brometo (19,3 mg, 0,16 mmol) seguido por dispersão de NaH a 60% em óleo mineral (6,38 mg, 0,16 mmol). A reação foi aquecida a 50°C durante 90 minutos. LCMS mostrou cerca de ~50% de conversão. Alil brometo adicional (19,3 mg, 0,16 mmol) e dispersão de NaH a 60% em óleo mineral (6,38 mg, 0,16 mmol) foram adicionados, aquecidos a 50°C durante mais 90 minutos. A reação foi interrompida bruscamente com NH_4Cl saturado, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer **398-**

1. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₄₁H₅₀ClN₅O₇S: 792,31; encontrado: 792,03.

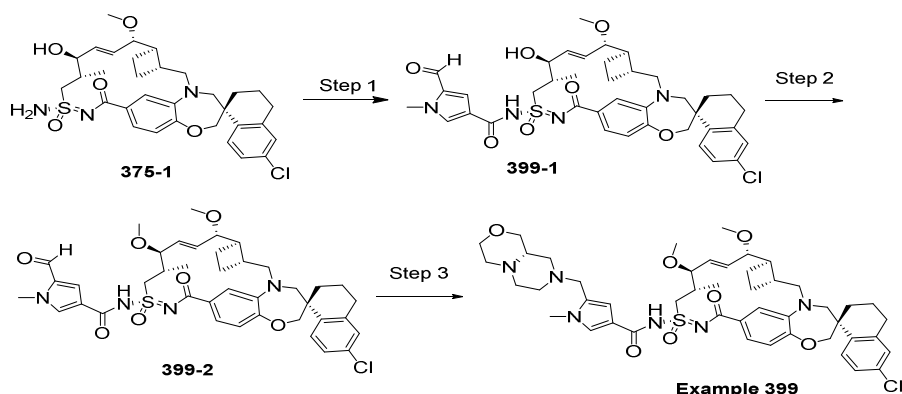
[00856] Etapa 2: Síntese de **398-2:398-1** (21,0 mg, 0,0265 mmol) foi dissolvida em uma mistura de tBuOH (1,0 mL), THF (0,3 mL) e água (0,5 mL) em temperatura ambiente. NaIO₄ (42,5 mg, 0,199 mmol) foi adicionado seguido por 2,5% de OsO₄ em tBuOH (33,2 uL, 0,0027 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. A reação foi interrompida bruscamente com tiosulfato de sódio a 1N, agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 10 minutos, extraída com EtOAc (2x20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer **398-2**. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₄₀H₄₈ClN₅O₈S: 794,29; encontrado: 793,96.

[00857] Etapa 3: Síntese de Exemplo **398**: À mistura de **398-2** e (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina; dicloridrato (11,4 mg, 0,053 mmol) em DCE (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionada DIEA (6,83 mg, 0,053 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos, STAB (11,2 mg, 0,053 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada, redissolvida em DMF (1,2 mL) e água (0,6 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (40 a 90% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA). As frações desejadas foram combinadas e secadas por congelamento para fornecer Exemplo **398**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 7H), 3,94 - 3,78 (m, 9H), 3,75 - 3,59 (m, 4H), 3,46 - 3,36 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,90 - 2,76 (m, 4H), 2,70 - 2,47 (m, 5H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,88 (m,

3H), 1,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; encontrado: 920,45.

Exemplo 399

[00858] Etapa 1: Síntese de **399-1**: **Intermediário 399-1** (22,0mg, 0,0358 mmol) e ácido 5-formil-1-metil-pirrol-3-carboxílico (11,0mg, 0,0716 mmol) foram dissolvidos em DCM (2,0 mL) em temperatura ambiente, EDCI.HCl (13,7 mg, 0,0716 mmol) foi adicionado seguido por DMAP (8,75 mg, 0,0716 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc, a camada orgânica foi lavada sequencialmente com NH_4Cl sat., $NaHCO_3$ sat., e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer **399-1**. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $C_{39}H_{45}ClN_4O_7S$: 749,27; encontrado: 748,96.

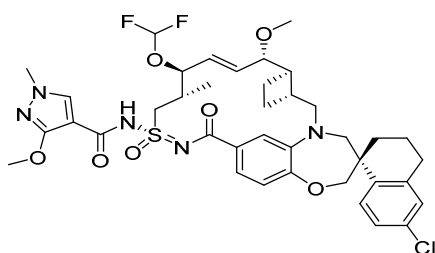


[00859] Etapa 2: Síntese de **399-2**: **399-1** foi dissolvida em DMF (1,0 mL) em temperatura ambiente; MeI (21,4mg, 0,151 mmol) foi adicionada seguido por dispersão de NaH a 60% em óleo mineral (6,02mg, 0,151 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 30 minutos, e a reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente, diluída com DMF (0,5 mL), filtrada, e purificada por HPLC preparativa de fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e secadas por congelamento para fornecer **399-2**. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H^+ para $C_{40}H_{47}ClN_4O_7S$ 763,29; encontrado: 762,98.

[00860] Etapa 3: À mistura agitada de **399-2** (28 mg, 0,037 mmol) e

(9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina; dicloridrato (11,8 mg, 0,055 mmol) em DCE (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionada DIEA (16,6 mg, 0,128 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos antes de STAB (11,7 mg, 0,055 mmol) ser adicionado. A mistura recentemente formada foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida concentrada, redissolvida em DMF (1,2 mL), filtrada, e purificada por HPLC preparativa de fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e secadas por congelamento para fornecer Exemplo 399. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H⁺ para C₄₇H₆₁ClN₆O₇S: 889,40; encontrado: 889,19. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 2H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 15,3, 8,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 7H), 3,84 - 3,72 (m, 7H), 3,64 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 5H), 3,06 - 2,65 (m, 8H), 2,58 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 4H), 2,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 6H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

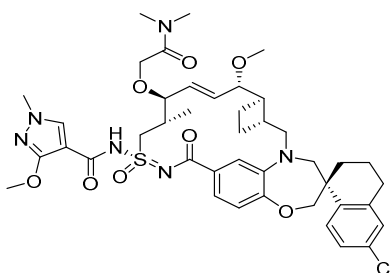
Exemplo 400



[00861] O **Exemplo 279** (10 mg, 0,014 mmol) foi dissolvida em uma mistura de 1:1 de diclormetano e H₂O (0,15 mL: 0,15 mL). Bifluoreto de potássio (15 mg) foi adicionado como um sólido. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 minutos antes de (bromodifluorometil)trimetilsilano ser adicionado (50 µL). A reação foi aquecida para 50°C durante 8 horas antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC

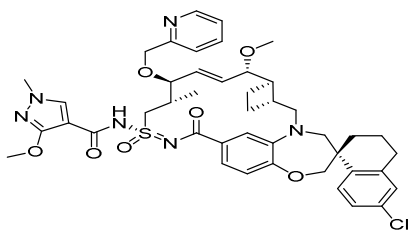
preparativa de fase reversa Gilson (60 a 100% de ACN/H₂O com 0,1% de TFA) para fornecer Exemplo **400**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 15,5, 6,1 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 8H), 3,89 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,73 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₃₉H₄₅ClF₂N₅O₇S: 802,3; encontrado: 802,5.

Exemplo 401



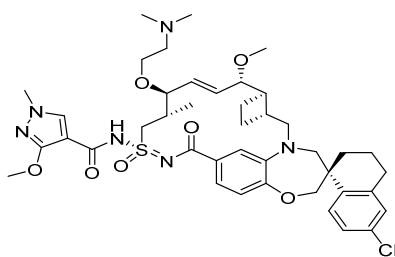
[00862] O Exemplo **401** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando 2-bromo-*N,N*-dimetilacetamida e Exemplo **279**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 9H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,86 - 2,71 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ calculada para C₄₂H₅₃ClN₆O₈S: 837,3; encontrado: 837,9.

Exemplo 402



[00863] O **Exemplo 402** foi sintetizado da mesma maneira que o Exemplo **283** usando 2-(clorometil)piridina e Exemplo **279**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Hz, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,21 - 3,01 (m, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,66-2,34 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,47 (s, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{S}$: 843,3; encontrado: 843,2.

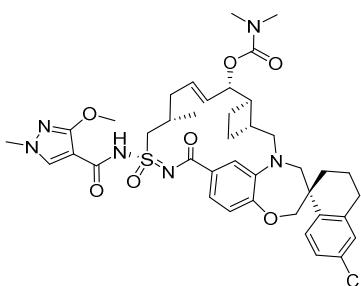
Exemplo 403



[00864] O **Exemplo 279** (10 mg, 0,014 mmol) foi dissolvido em DMF (0,15 mL). Hidróxido de sódio (excesso, 1 pélete) foi adicionado como um sólido. A reação foi aquecida para 50 °C durante 8 horas antes de ter sido resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa Gilson (40 a 90% de ACN/ H_2O com 0,1% TFA) para fornecer Exemplo **403**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H), 5,94 (dd,

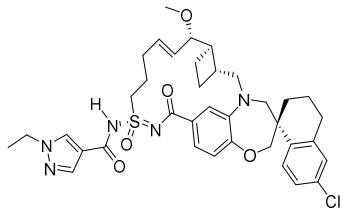
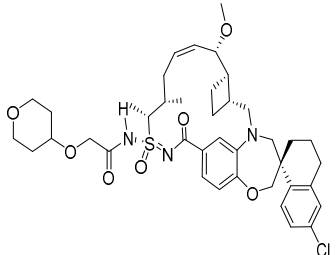
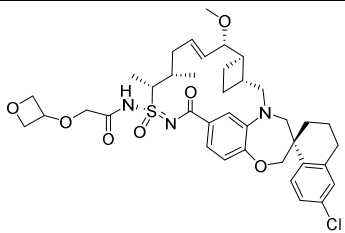
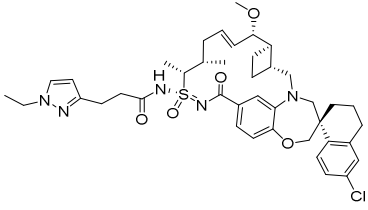
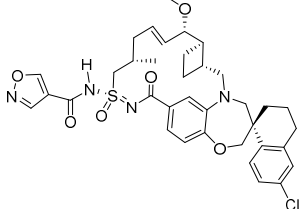
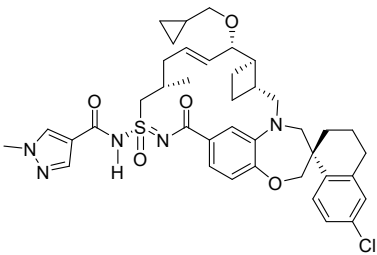
$J = 15,3, 8,7$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 14,9, 4,3$ Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 8H), 3,86 (d, $J = 9,8$ Hz, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 6H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{42}H_{55}ClN_6O_7S$: 823,4; encontrado: 823,4.

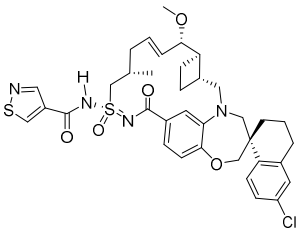
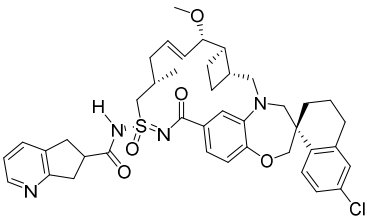
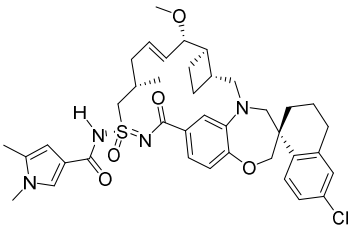
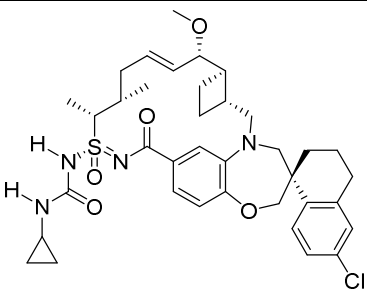
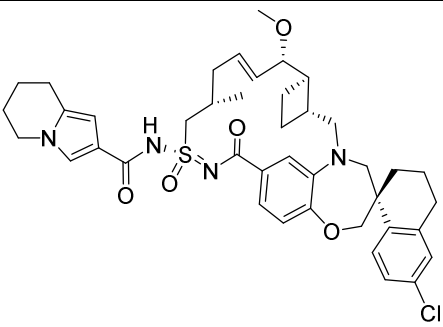
Exemplo 404

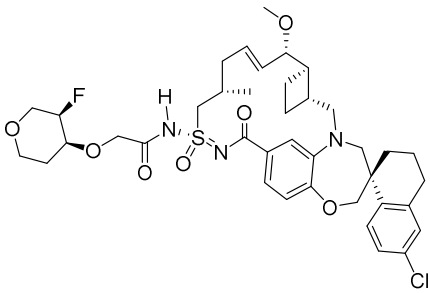
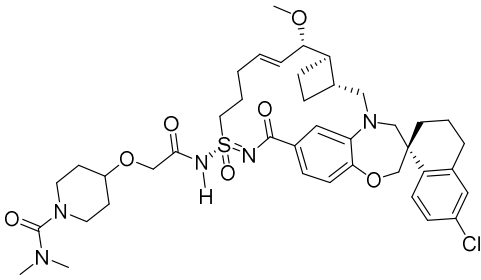
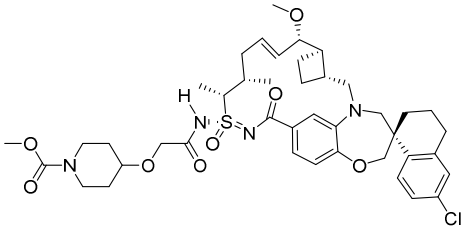
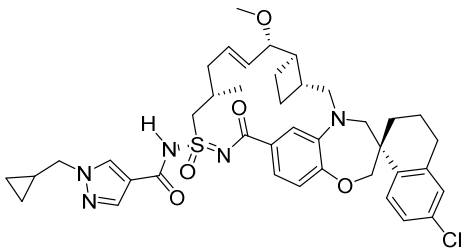
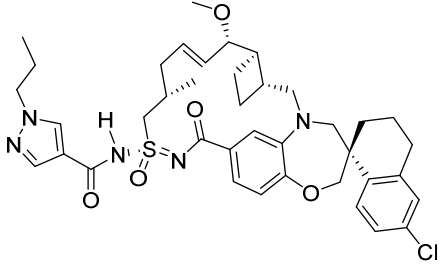


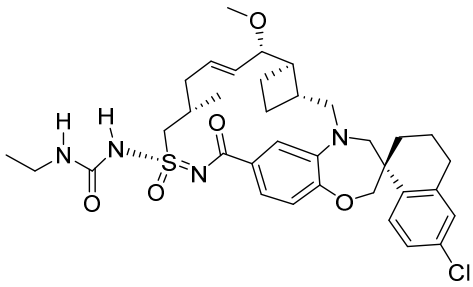
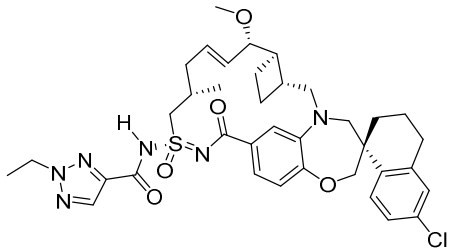
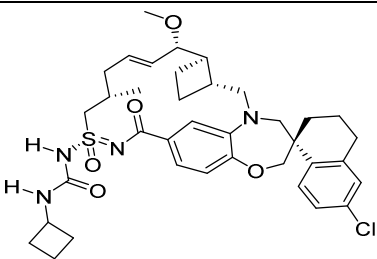
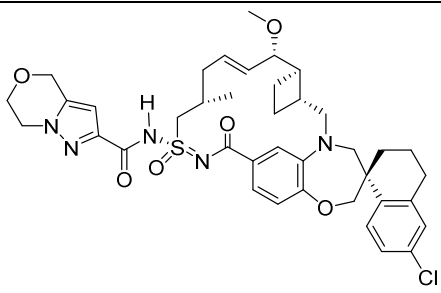
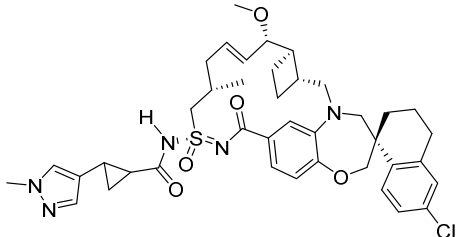
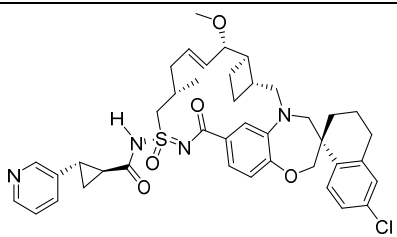
[00865] A uma solução agitada de Exemplo **223** (10 mg, 0,014 mmol) em cloreto dimetilcarbâmico (2mL) foi adicionado DMAP (16mg, 0,138 mmol) e agitada a 80°C durante a noite. O solvente foi evaporado, e a mistura de reação foi purificada em cromatografia de fase reversa 0,1% de TFA 70 a 95% de acetonitrila para fornecer Exemplo **404**. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,89 (dt, $J = 13,3, 6,4$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 15,7, 5,4$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,18 - 3,97 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,33 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz, 1H), 2,93 - 2,63 (m, 7H), 2,61 - 2,47 (m, 2H), 2,43 - 1,55 (m, 11H), 1,41 (dd, $J = 23,1, 10,6$ Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{40}H_{49}ClN_6O_7S$: 793,31; encontrado: 792,58.

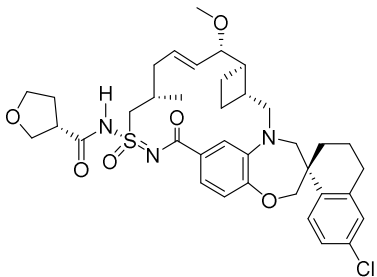
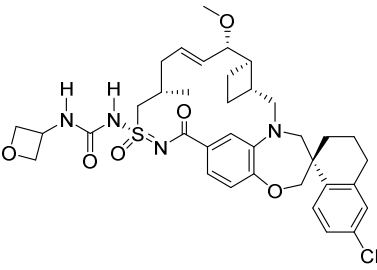
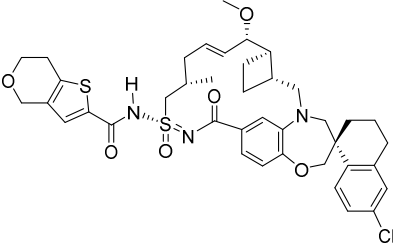
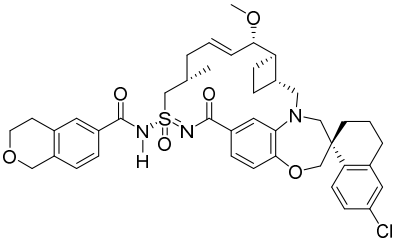
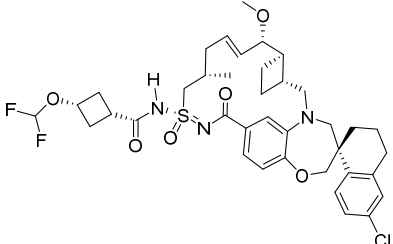
[00866] **Exemplos 405 a 464** foram sintetizados pelos métodos descritos aqui.

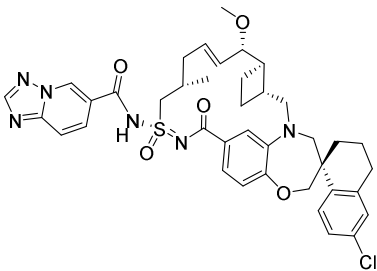
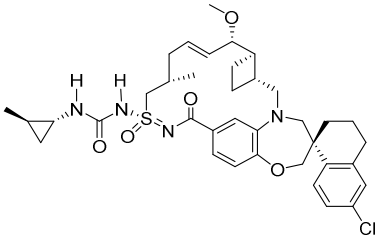
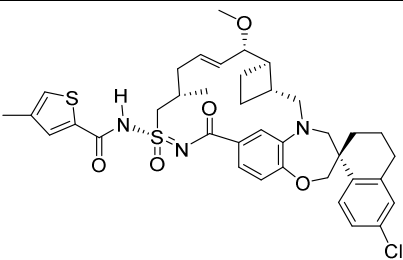
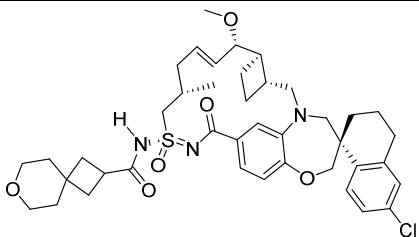
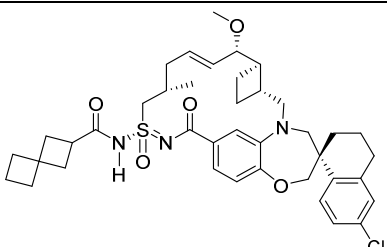
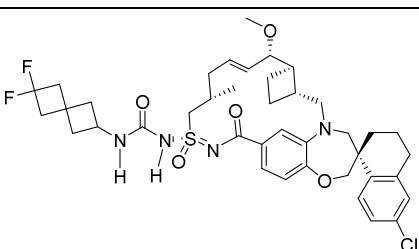
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
405		706,28	706,19
406		754,3	754,3
407		726,3	726,1
408		762,3	762,1
409		693,24	692,92
410		746,3	746,1

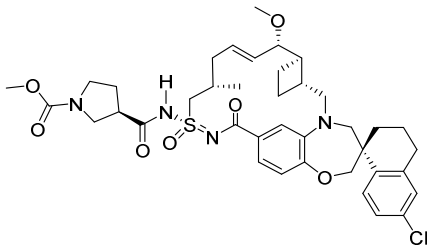
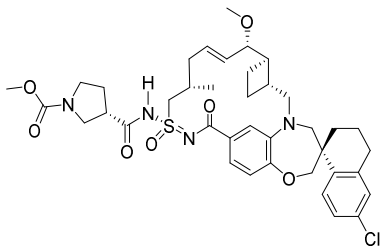
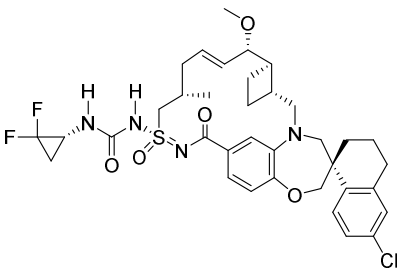
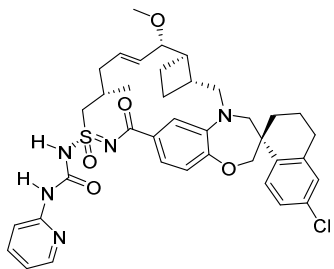
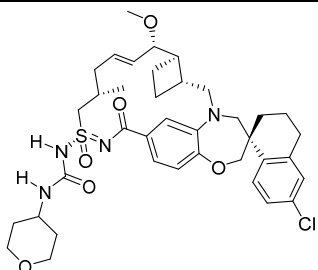
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
411		709,22	708,96
412		743,3	743,15
413		719,3	719
414		695,3	694,7
415		745,31	745,31

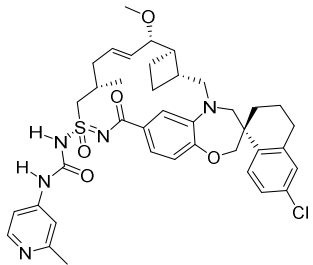
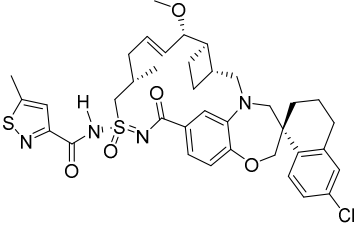
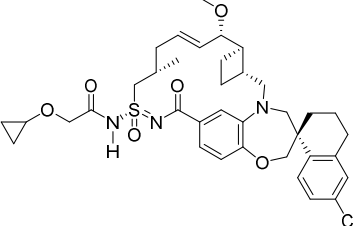
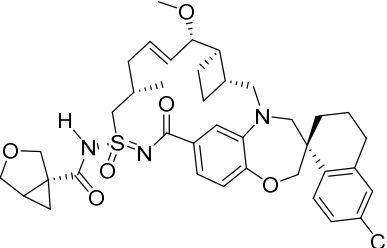
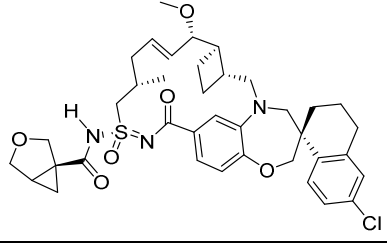
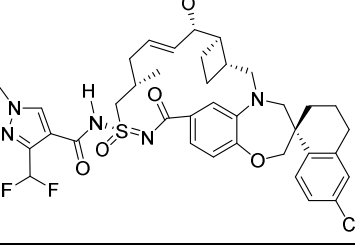
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
416		758,34	758,82
417		796,34	796,2
418		811,34	811,05
419		746,3	746,1
420		733,31	734,33

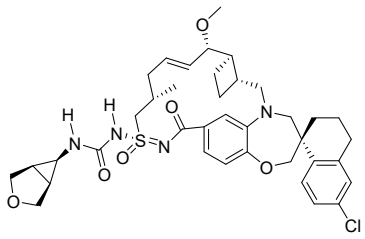
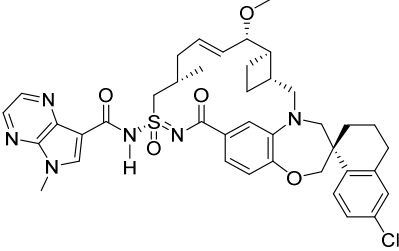
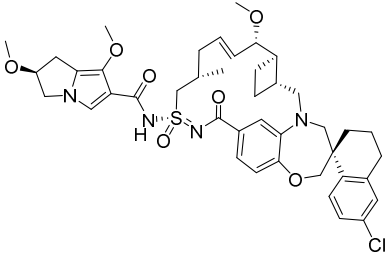
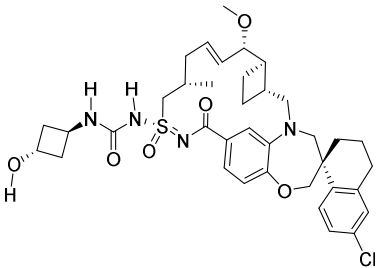
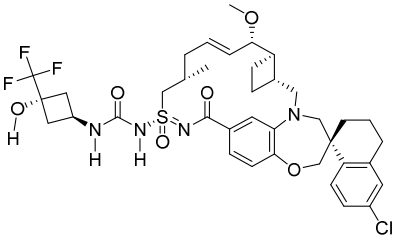
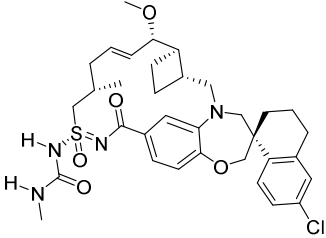
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
421		669,28	668,76
422		721,3	720,98
423		695,3	694,78
424		748,293	747,68
425		746,31	746,03
426		743,3	743,11

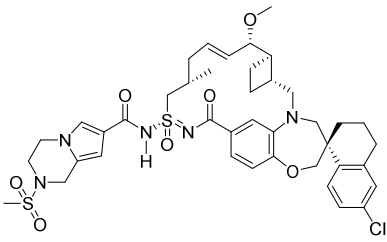
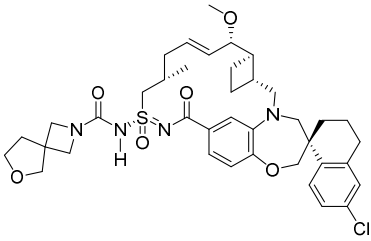
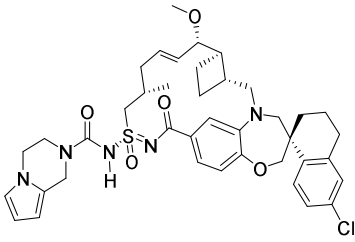
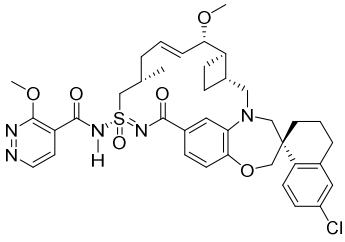
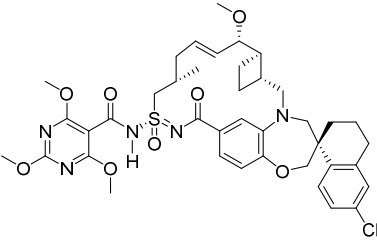
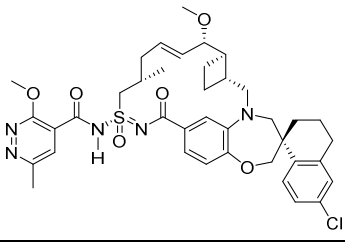
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
427		696,2869	695,95
428		697,2821	696,92
429		764,25	763,93
430		758,3	758,2
431		746,28	745,97

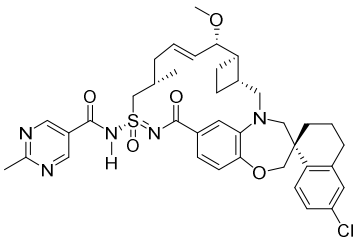
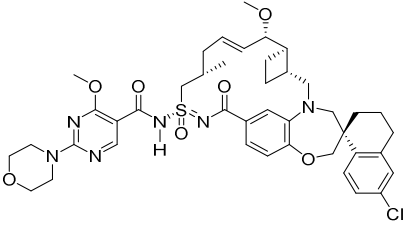
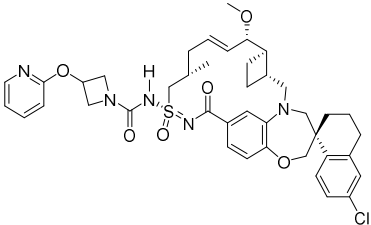
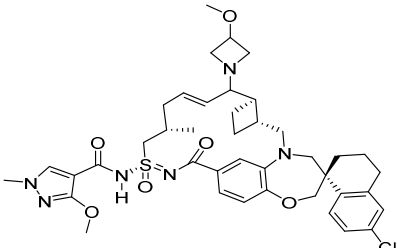
Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
432		743,29	743,24
433		695,3	695,2
434		722,24	721,86
435		750,33	750,14
436		720,3	720,4
437		771,31	770,75

Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
438		753,3083	753,02
439		753,3083	753,07
440		717,2684	716,71
441		718,28	718,01
442		725,31	724,69

Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
443		732,29	732,21
444		722,24	723,209
445		696,3	695,9
446		708,28	708,23
447		708,28	708,23
448		756,3	756,9

Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
449		723,3	723,6
450		757,2933	757,1
451		791,32	791,2
452		711,3	710,66
453		779,28	778,68
454		655,26	655,79

Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
455		846,2732	846,1
456		737,31	736,79
457		746,31	745,82
458		734,2774	734,1
459		794,2985	794,1
460		748,293	748,2

Exemplo	Estrutura	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ cal- culada	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] ⁺ en- contrada
461		718,2824	718,1
462		819,3301	819,1
463		774,3087	774,61
464		791,33	791,28

Ensaio AlphaLISA de Ligação a CL-1/Bim.

[00867] A inibição da interação de MCL-1 e Bim foi medida no seguinte ensaio AlphaLISA.

Materiais

[00868] Proteína MCL-1 recombinante humana (Mcl-1 Marcada por 6xHis C-terminal contendo os resíduos 171-327) foi gerada a Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA). Um derivado de peptídeo biotilado derivado de Bim humana (resíduos 51-76) foi adquirida de CPC Scientific (Sunnyvale, CA). Contasceptoras anti-6His (CPC 834113). AlphaLISA (AL128R), contas doadoras de Estreptavidina Al-

phaScreen (6760002B), e Proxiplate-384 Plus (6008289) foram adquiridas de PerkinElmer.

Métodos

[00869] O ensaio AlphaLISA foi realizado em uma Proxiplate de 384 cavidades em um volume total de 40 µL. A mistura de reação continha 0,0625 nM de 6xHis-Mcl-1 (171-327), 0,0625 nM de peptídeo Bim biotinilado, 10 µg/mL de contas aceptoras anti-6xHis-AlphaLISA AlphaLISA, 40 µg/mL de contas doadoras de estreptavidina AlphaScreen, e compostos teste serialmente diluídos no tampão de ligação (20 mM de Hepes, pH 7,5 (Teknova H1035); 150 mM de NaCl (Promega V4221); 0,002% de Brij 35 (Thermo Scientific 20150); 1 mM de Solução de ditiotretitol (DTT) (Affymetrix 70726); 0,01% de BSA (BioLabs B9000S)). 1,000x compostos teste foram pré-manchados sobre Proxiplate de 384 cavidades (Labcyte Echo) por Manipuladora de Líquido Echo 555 (Labcyte Inc., San Jose, CA) seguidos por incubação de 5 µl de Mcl-1(171-327) durante 1 hora. Em seguida 5 µL de Bim (51-76) foram adicionados e incubados durante 2 horas. Cinco µL de contas aceptoras anti-6His-AlphaLISA AlphaLISA foram em seguida adicionados durante 1 hora seguidos pela adição de 5 µL de contas doadoras de estreptavidina AlphaScreen durante 1 hora. As placas de reação foram em seguida lidas em uma leitora multimodal Envision (PerkinElmer) usando configurações AlphaScreen. Valores IC₅₀ foram calculados e reportados na **Tabela 1**. Exemplo **Comparativo 1** é o Exemplo 4 da Publicação Internacional No. WO2016/033486). O percentual de inibição foi calculado como mostrado abaixo:

$$\% \text{ de Inibição} = 100\% * (\text{cavidade} - \text{Neg}) / (\text{Pos} - \text{Neg})$$

Neg: controle negativo, DMSO

Pos: controle positivo, nenhuma proteína Mcl-1, nenhum peptídeo Bim biotinilado.

Tabela 1. MCL-1/Bim IC₅₀ (nM)

Exemplo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)
1	0,9	94	0,9	187	0,107	280	0,044	373	
2	1,5	95	1,1	188	0,069	281	0,154	374	0,058
3	4,1	96	0,4	189	0,033	282	0,086	375	0,046
4	0,7	97	0,6	190	0,055	283	0,029	376	0,031
5	60,2	98	0,3	191	0,103	284	0,061	377	0,106
6	27,3	99	0,2	192	0,054	285	0,131	378	1,152
7	1,2	100	0,2	193	0,046	286	0,037	379	0,834
8	0,7	101	1,4	194	0,030	287	0,029	380	4,539
9	6,6	102	0,3	195	0,036	288	0,144	381	0,769
10	3,6	103	1,0	196	0,040	289	0,053	382	1,400
11	6,5	104	0,1	197	0,041	290	0,030	383	0,659
12	1,7	105	0,1	198	0,043	291	0,039	384	0,340
13	1,8	106	0,1	199	0,117	292	0,020	385	0,128
14	0,3	107	0,1	200	0,064	293	0,058	386	0,048
15	7,4	108	0,1	201	0,042	294	0,129	387	0,102
16	4,2	109	10,643	202	0,082	295	0,040	388	1,065
17	11,3	110	2,634	203	0,073	296	0,053	389	0,075
18	0,3	111	0,093	204	0,048	297	0,033	390	0,061
19	1,1	112	0,047	205	0,075	298	0,016	391	0,702
20	0,5	113	0,046	206	0,047	299	0,039	392	0,070
21	0,8	114	0,043	207	0,162	300	0,026	393	0,062
22	0,1	115	0,068	208	0,136	301	0,040	394	1,718
23	0,8	116	0,08	209	0,202	302	0,091	395	5,267
24	0,2	117	0,113	210	0,071	303	0,045	396	
25	0,6	118	0,103	211	0,082	304	0,129	397	0,045
26	1,8	119	0,145	212	0,040	305	0,088	398	
27	1,6	120	0,167	213	0,076	306	0,057	399	0,070
28	0,2	121	0,163	214	0,185	307	0,120	400	0,058
29	0,6	122	0,161	215	0,203	308	0,031	401	0,044
30	0,6	123	0,071	216	0,196	309	0,029	402	0,098
31	3,1	124	0,066	217	0,065	310	0,074	403	0,059

Exe mplo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)
32	1,4	125	0,074	218	0,345	311	0,024	404	0,092
33	2,9	126	0,099	219	0,099	312	0,039	405	0,113
34	2,0	127	0,085	220	0,122	313	0,064	406	0,103
35	0,2	128	0,068	221	0,046	314	0,054	407	0,113
36	8,1	129	0,077	222	0,044	315	0,127	408	0,054
37	1,4	130	0,18	223	0,039	316	0,056	409	0,147
38	0,2	131	0,046	224	0,195	317	0,034	410	0,194
39	0,1	132	0,038	225	0,043	318	0,066	411	0,178
40	0,1	133	0,051	226	0,095	319	0,038	412	0,072
41	0,1	134	0,072	227	0,076	320	0,035	413	0,478
42	0,1	135	0,213	228	0,069	321	0,037	414	0,217
43	1,6	136	0,183	229	0,030	322	0,057	415	0,526
44	0,1	137	0,491	230	0,027	323	0,158	416	0,047
45	0,1	138	0,112	231	0,051	324	0,058	417	0,092
46	0,1	139	0,116	232	0,052	325	0,100	418	0,197
47	0,1	140	0,043	233	0,016	326	0,076	419	0,186
48	3,7	141	0,086	234	0,053	327	0,051	420	0,237
49	0,1	142	0,097	235	0,035	328	0,049	421	0,081
50	1,4	143	0,173	236	0,055	329	0,087	422	0,035
51	0,1	144	0,05	237	0,044	330	0,030	423	0,056
52	0,9	145	0,037	238	0,033	331	0,075	424	0,037
53	0,2	146	0,062	239	0,042	332	0,071	425	0,078
54	0,2	147	0,051	240	0,018	333	0,039	426	0,091
55	0,2	148	0,043	241	0,087	334	0,041	427	0,104
56	0,6	149	0,109	242	0,074	335	0,235	428	0,069
57	0,2	150	0,071	243	0,059	336	0,100	429	0,129
58	0,2	151	0,036	244	0,032	337	0,050	430	0,170
59	0,1	152	0,057	245	0,066	338	0,090	431	0,121
60	0,2	153	0,086	246	0,096	339	0,070	432	0,070
61	0,1	154	0,05	247	0,042	340	0,031	433	0,133
62	0,4	155	0,060	248	0,042	341	0,032	434	0,446
63	1,4	156	0,111	249	0,140	342	0,029	435	0,114

Exe mplo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exem plo	IC₅₀ (nM)	Exemplo	IC₅₀ (nM)
64	5,2	157	0,234	250	0,029	343	0,019	436	0,886
65	1,8	158	0,135	251	0,037	344	0,049	437	0,301
66	2,7	159	0,087	252	0,043	345	0,037	438	0,187
67	1,2	160	0,031	253	0,037	346	0,031	439	0,138
68	46,9	161	0,025	254	0,126	347	0,084	440	0,051
69	4,0	162	0,180	255	0,096	348	0,041	441	0,223
70	0,2	163	0,263	256	0,162	349	0,026	442	0,134
71	0,7	164	0,141	257	0,083	350	0,055	443	0,187
72	0,1	165	0,035	258	0,117	351	0,035	444	0,101
73	0,3	166	0,067	259	0,098	352	0,046	445	0,091
74	7,3	167	0,141	260	0,061	353	0,103	446	0,149
75	0,3	168	0,222	261	0,053	354	0,039	447	0,132
76	10,5	169	0,048	262	0,056	355	0,062	448	0,117
77	5,3	170	0,060	263	0,073	356	0,081	449	0,131
78	0,8	171	0,033	264	0,263	357	0,113	450	0,234
79	0,4	172	0,022	265	0,046	358	0,114	451	0,520
80	0,3	173	0,087	266	0,085	359	0,038	452	0,045
81	0,5	174	0,153	267	0,030	360	0,052	453	0,092
82	1,1	175	0,140	268	0,058	361	0,055	454	0,098
83	0,1	176	0,138	269	0,081	362	0,024	455	0,147
84	0,1	177	0,129	270	0,041	363	0,042	456	0,099
85	0,6	178	0,141	271	0,100	364	0,064	457	0,085
86	1,8	179	0,102	272	0,018	365	0,040	458	0,079
87	3,2	180	0,092	273	0,077	366	0,086	459	0,085
88	1,5	181	0,146	274	0,043	367	0,063	460	0,089
89	0,5	182	0,144	275	0,053	368		461	0,087
90	0,5	183	0,132	276	0,068	369		462	0,251
91	0,1	184	0,108	277	0,061	370		463	0,219
92	0,1	185	0,041	278	0,089	371		464	0,209
93	51,0	186	0,066	279	0,041	372		Exemplo Comparativo 1	0,5

Ensaio de Viabilidade de Célula SKBR3

Materiais

[00870] Células SKBR3 (ATCC HTB-30) foram obtidas de ATCC (Manassas, VA) e cultivadas em meio de McCoy 5A (ATCC 30-2007) + soro bovino fetal a 10% (SH30071,03, HyClone, Pittsburgh, PA) plus 1x Penicilina-Estreptomicina L-glutamina (Corning 30-009-CI, Corning, NY)).

Métodos

[00871] O ensaio de viabilidade celular foi conduzido em uma placa de cultura de tecido de 384 cavidades (Grenier 781086, Monroe, NC) em um volume total de 70 µL. Os compostos teste foram preparados em 1,000x, serialmente diluído, e pré-manchado em placa de cultura de tecido de 384 cavidades por Manipulador de Líquido Echo 555 (Labcyte Inc., San Jose, CA). Setenta µl de 6,000 células SKBR3 foram dispensadas em cada cavidade da placa e incubadas a 37°C com 5% de CO₂ durante 72 horas. No término da incubação, Reagentes 2X CellTiter Glo (CTG) (1 parte de tampão com 2 partes de substrato) (Promega, Madison, WI) foram preparados, e a placa e o reagente foram equilibrados para temperatura ambiente durante 30 minutos. O reagente CTG foi adicionado a cada placa por Biomek FX a 20 µL/cavidade com 5 vezes pipetagem e mistura para induzir lise celular. Luminescência foi lida por leitora multimodal Envision (PerkinElmer). Valores EC₅₀ foram calculados e reportados na **Tabela 2**. Exemplo **Comparativo 1** é o Exemplo 4 da Publicação Internacional No. WO 2016/033486). A inibição percentual foi calculada como segue:

$$\% \text{ de Inibição} = 100\% * (\text{Cavidade} - \text{Neg}) / (\text{Pos} - \text{Neg})$$

Neg, controle negativo, DMSO

Pos, controle positivo control, 10 µM Puromicina

Tabela 2. MCL-1 CV SKBR3EC₅₀ (nM)

Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)
1	1701,8	94	901,6	187	43,096	280	50	373	
2	792,2	95	1103,0	188	78,259	281	183,521	374	47,482
3	N,D,	96	603,6	189	64,255	282	28,657	375	22,367
4	899,1	97	787,7	190		283	84,797	376	26,706
5	10000,0	98	2188,5	191	123,213	284	54,672	377	33,992
6	8731,8	99	2091,9	192	39,714	285	79,68	378	1182,46
7	4800,1	100	2260,5	193		286	65,07	379	1663,07
8	N,D,	101	2586,5	194		287	25,014	380	3401,06
9	7776,1	102	891,3	195	29,64	288	169,57	381	534,464
10	N,D,	103	10000,0	196	99,186	289	588,134	382	562,153
11	10000,0	104	N,D,	197	129,808	290	26,375	383	1195,62
12	4464,8	105	351,4	198	103,987	291		384	153,799
13	3274,3	106	N,D,	199	58,219	292	45,095	385	221,972
14	356,3	107	N,D,	200		293	69,205	386	83,761
15	7734,0	108	N,D,	201	103,304	294	260,141	387	161,643
16	10000,0	109		202	90,982	295	21,969	388	1395,31
17	10000,0	110		203	76,148	296	64,086	389	303,742
18	894,5	111	721,43	204	136,301	297	68,966	390	86,369
19	1084,8	112	73,25	205	58,879	298	71,896	391	4557,45
20	2060,5	113		206		299	59,742	392	142,343
21	1303,0	114	154,23	207	43,957	300	26,776	393	33,351
22	259,4	115		208	45,025	301	41,854	394	4745,65
23	1451,0	116	141,46	209		302	301,941	395	6177,74
24	891,2	117	82,89	210	43,444	303	22,84	396	
25	2005,9	118	184,35	211	54,2	304	21,302	397	
26	1685,9	119	93,75	212	37,619	305	139,57	398	
27	2080,3	120	106,06	213	56,973	306	43,594	399	19,98
28	8407,1	121	71,54	214	55,876	307	96,799	400	530,34
29	1838,6	122	112,69	215		308	16,109	401	117,941
30	1835,7	123	114,49	216		309	10,548	402	90,153
31	2585,3	124	95,85	217	83,199	310	230,419	403	13,758
32	1478,8	125	88,65	218	85,531	311	13,432	404	196,712
33	7436,2	126	122,98	219	145,684	312	43,55	405	195,953
34	3354,6	127	157,55	220	97,761	313	94,474	406	332,427
35	265,7	128	96,44	221	103,725	314	32,934	407	

Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)
36	10000,0	129	64,66	222	80,097	315	164,107	408	240,875
37	1612,6	130	152,35	223	37,34	316	115,522	409	297,308
38	280,0	131	161,74	224	83,461	317	48,506	410	145,606
39	261,6	132	71,99	225	51,277	318	74,379	411	174,67
40	328,0	133	130,07	226	71,326	319	19,879	412	179,346
41	255,5	134	59,56	227	21,252	320	36,615	413	129,529
42	3338,7	135	131,91	228	69,861	321	47,093	414	153,743
43	2410,8	136	76,42	229		322	64,447	415	104,739
44	375,6	137	103,58	230	47,091	323	169,714	416	130,943
45	191,2	138	60,54	231	39,981	324	37,906	417	403,335
46	512,3	139	94,07	232	242,625	325	50,295	418	335,297
47	758,2	140	38,59	233	47,175	326	52,579	419	135,182
48	8453,2	141	65,32	234	73,857	327	28,609	420	124,328
49	207,2	142	416,33	235	39,785	328	72,183	421	152,44
50	3320,5	143	218,95	236	151,512	329	56,983	422	187,244
51	705,4	144	50,76	237	120,97	330	56,423	423	168,533
52	1951,8	145	147,42	238	23,352	331	68,944	424	147,23
53	388,1	146	184,91	239		332	51,133	425	170,703
54	3809,1	147	110,61	240	91,536	333	38,306	426	316,412
55	685,2	148	37,17	241		334	48,609	427	331,872
56	1180,4	149	95,28	242	83,993	335	66,239	428	164,693
57	596,5	150	39,26	243	41,72	336	60,424	429	260,617
58	663,5	151		244	116,254	337	86,397	430	139,281
59	873,9	152	55,70	245	60,739	338	123,754	431	233,147
60	1090,8	153	69,50	246	176,397	339	53,182	432	171,684
61	774,8	154	24,1	247	84,985	340	37,086	433	394,987
62	2427,2	155	43,01	248	55,287	341	39,429	434	402,832
63	9713,3	156	145,374	249	221,575	342	33,638	435	167,159
64	5825,9	157	64,776	250	44,38	343	17,328	436	752,744
65	1971,3	158	47,436	251	39,574	344	18,544	437	122,588
66	5828,7	159	144,479	252	82,721	345	22,56	438	278,341
67	1040,8	160	35,036	253	39,167	346	30,944	439	789,246
68	6299,0	161	168,251	254	154,781	347	79,756	440	284,088
69	7800,5	162	136,473	255		348	84,676	441	373,917
70	373,6	163	98,741	256	160,518	349	33,724	442	122,053
71	1385,7	164	106,452	257	89,674	350	75,591	443	161,763

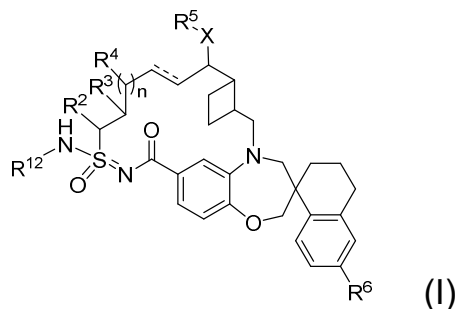
Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)	Exem- plo	EC₅₀ (nM)
72	262,0	165	45,503	258	194,681	351	58,806	444	171,572
73	2449,3	166	79,778	259		352	54,429	445	209,764
74	10000,0	167	58,568	260		353	256,743	446	175,783
75	691,7	168	74,154	261	72,01	354	36,948	447	161,434
76	6330,5	169	60,981	262	85,774	355	67,355	448	250,704
77	6036,1	170	209,553	263	62,236	356	233,261	449	146,579
78	4068,4	171	129,805	264		357	206,237	450	167,379
79	3031,6	172	125,128	265	96,236	358	95,129	451	160,647
80	1059,2	173	67,868	266	53,788	359	19,022	452	282,052
81	612,3	174	102,675	267	184,308	360	139,487	453	96,749
82	2315,0	175	33,867	268	88,772	361	44	454	146,083
83	460,5	176	79,254	269	264,075	362	17,259	455	145,824
84	783,2	177	46,373	270	61,679	363	46,531	456	174,228
85	3092,7	178	143,607	271	175,649	364	258,689	457	391,672
86	4913,7	179	82,519	272	47,923	365	145,67	458	376,136
87	10000,0	180	134,333	273	81,006	366	53,129	459	194,159
88	2571,9	181	37,915	274	82,551	367	100,501	460	
89	854,8	182	136,147	275	90,367	368		461	151,118
90	4557,9	183	195,116	276	64,262	369		462	344,509
91	616,1	184	47,24	277	60,866	370	5795,45	463	
92	245,0	185	99,209	278	80,523	371		464	222,449
93	4822,2	186	167,95	279		372		Exem- plo Compa- rativo 1	2190,4

[00872] Todas as referências, incluindo publicações, patentes, e documentos de patente são incorporados por referência neste documento, como se individualmente incorporados por referência. A presente invenção fornece referência a várias modalidades e técnicas. Entretanto, deve-se entender que muitas variações e modificações podem ser feitas, embora permanecendo dentro do espírito e escopo da presente invenção. A descrição é feita com o entendimento de que deve ser considerada uma exemplificação da matéria objeto reivindicada, e não se destina a limitar as reivindicações anexas às modalidades específicas ilustradas. Os títulos usados em toda esta descrição

são fornecidos para conveniência e não devem ser construídos para limitar as reivindicações de modo algum. As modalidades ilustradas sob qualquer título podem ser combinadas com as modalidades ilustradas sob qualquer outro título.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que está acordo com a Fórmula (I):



em que:

--- é uma ligação única ou dupla;

X é O ou NR^7 ;

R^{12} é hidrogênio ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquini-la, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, hete-roarila de 5 a 10 membros, $-\text{OR}^7$, ou $-\text{NR}^8\text{R}^9$, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e hetero-arila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 gru-pos R^{10} ;

R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} ciclo-alquila, ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, $-\text{OR}^7$, C_{1-6} heteroalquila, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 3 a 12 membros, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CN}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^7$, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10}

cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, e heterociclila de 3 a 12 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{10} ;

R^6 é hidrogênio ou halo;

cada R^7 é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por de 1 a 5 R^{10} ;

cada R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^8 e R^9 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros, em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 R^{10} ;

cada R^{10} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou dois grupos R^{10} formam uma C_{3-10} cicloalquila fundida, espiro, ou em ponte ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

cada C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclo de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^a e R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^a e R^b juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam uma heterociclila de 3 a 12 membros em que

as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros são opcionalmente substituídas por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^{20} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, hidroxila, C_{1-6} alcóxi, amino, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-COOH$, $-C(O)C_{1-6} \text{ alquila}$, $-C(O)OC_{1-6} \text{ alquila}$, ou halogênio;

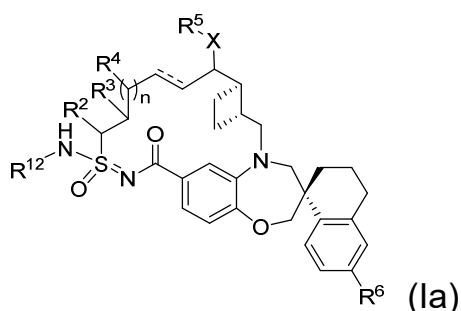
n é 0, 1, ou 2;

p é 0, 1, ou 2; e

q é 0, 1, ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

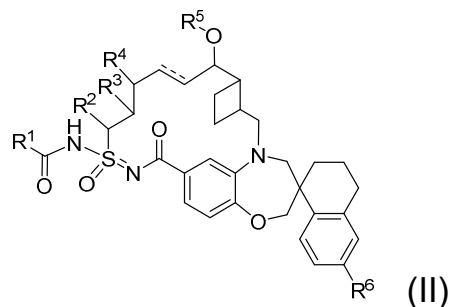
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (Ia):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

do pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (II):



em que:

== é uma ligação única ou dupla;

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, C₁₋₆ hidroxialquila, -OC₁₋₆ alquila, -NHC₁₋₆ alquila, -NHC₁₋₆ haloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C₃₋₆ cicloalquila, -NHC₃₋₁₀ cicloalquila, ou -N(C₁₋₆alquila)₂, em que

a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por C₁₋₆ alcóxi, -N(C₁₋₆alquila)₂, heteroarila de 5 a 10 membros, C₃₋₆ cicloalquila, -SO₂C₁₋₆ alquila, fenila, heteroarilóxi de 5 membros, fenóxi, ou -O- (heterociclila de 4 a 10 membros),

a referida heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila,

o referido heteroarilóxi de 5 membros é opcionalmente substituído por 1 a 3 C₁₋₆ alquila, e

a referida fenila é opcionalmente substituída por 1 a 3 halos ou C₁₋₆ haloalquila;

a referida -NHC₃₋₆ cicloalquila é opcionalmente substituída por C₁₋₃ haloalquila;

a referida -NHC₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, ou C₃₋₆ cicloalquila em que

a referida fenila é opcionalmente substituída por 1 a 5 halos,

a referida heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por 1 a 3 halos ou C₁₋₆ alquila, e

a referida C₁₋₆ hidroxialquila é opcionalmente substituída por fenila;

a referida C₃₋₆ cicloalquila é opcionalmente substituída por heteroarila de 5 membros, em que

a referida heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆alquila;

a referida -OC₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por heteroarila de 5 membros, em que

a referida heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆alquila;

a referida heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por C₁₋₆alquila;

R² é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

R³ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

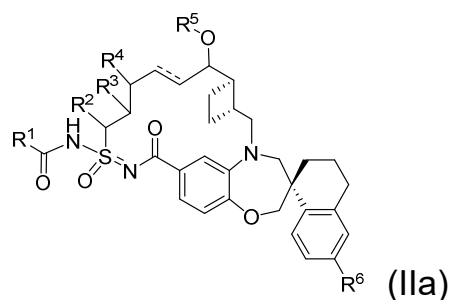
R⁴ é hidrogênio; e

R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila, em que

a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por heterociclila de 5 a 6 membros;

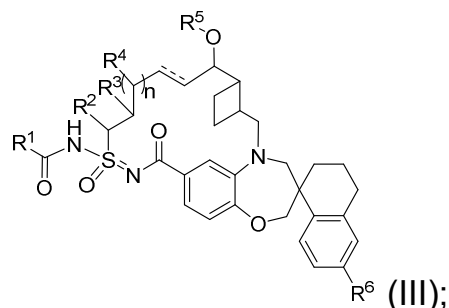
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IIa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

== é uma ligação única ou dupla;

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquini-
la, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heterociclila de 3 a 12 membros, hete-
roarila de 5 a 10 membros, -OR⁷, ou -NR⁸R⁹, em que

a referida C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆
alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heterociclila de 3 a 12 membros,
e heteroarila de 5 a 10 membros de R¹ são independentemente opcio-
nalmente substituídas por 1 a 5 grupos R¹⁰;

cada R², R³, R⁴, e R⁵ é independentemente hidrogênio ou
C₁₋₆ alquila;

R⁶ é hidrogênio ou halo;

cada R⁷ é independentemente hidrogênio, ou C₁₋₆ alquila,
em que

a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por de 1
a 5 R¹⁰;

cada R⁸ e R⁹ é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila,
C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros,
C₆₋₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R⁸ e R⁹ juntamente
com os átomos aos quais eles são ligados formam um heterociclo de 3
a 12 membros, em que

as referidas C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₁₋₆ heteroalquila,
heterociclila de 3 a 12 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10

membros de R^8 e R^9 são independentemente opcionalmente substituídas por 1 a 5 R^{10} ;

cada R^{10} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, ou $-NO_2$, ou dois grupos R^{10} formam uma C_{3-10} cicloalquila fundida, espiro, ou em ponte ou heterociclila de 3 a 12 membros, em que

cada C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, C_{6-10} arila, heterociclo de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 10 membros de R^{10} é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

cada R^a e R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros, ou R^a e R^b juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam a heterociclila de 3 a 12 membros em que

a referida cada C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros de R^a e R^b é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{20} ;

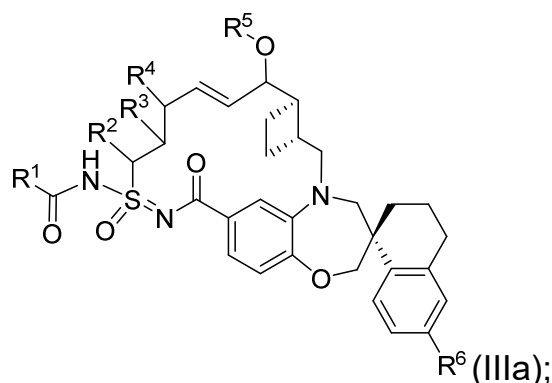
cada R^{20} é independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} heteroalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, hidroxila, C_{1-6} alcóxi, amino, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-COOH$, $-C(O)C_{1-6} \text{ alquila}$, $-C(O)OC_{1-6} \text{ alquila}$, ou halogênio;

n é 0, 1, ou 2; e

q é 0, 1, ou 2.

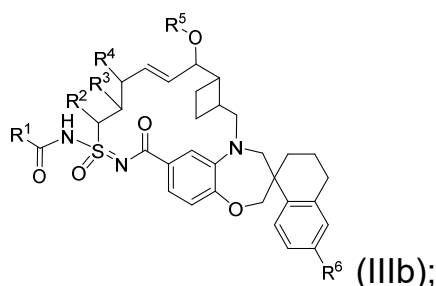
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 5, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IIIa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, e 5, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IIIb):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, -NHC₁₋₆ alquila, -NHC₁₋₆ haloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C₃₋₆ cicloalquila, -NHC₃₋₁₀ cicloalquila, ou -NH(heterociclila de 4 a 6 membros), em que

cada C₁₋₆ alquila e -NHC₁₋₆ alquila de R¹ é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidroxila, C₁₋₆ alcóxi, heteroarila de 5 a 10 membros, C₃₋₆ cicloalquila, fenila, ou -O-(heterociclila de 4 a 10 membros);

em que cada heteroarila de 5 a 10 membros, C₃₋₆ cicloalquila, fenila, e -O-(heterociclila de 4 a 10 membros) é opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila;

cada C₆₋₁₀ arila e heteroarila de 5 a 10 membros de R¹ é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, hidroxila, -CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, e C₃₋₆ cicloalquila; e

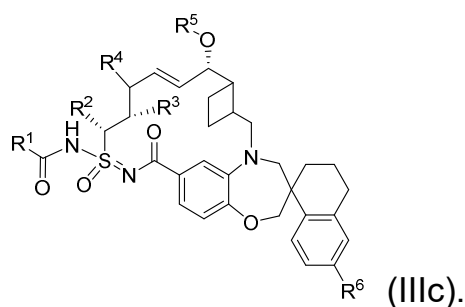
cada heterociclila de 4 a 6 membros, C₃₋₆ cicloalquila, -NHC₃₋₁₀ cicloalquila, e -NH(heterociclila de 4 a 6 membros) de R¹ é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, hidroxila, -CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ heteroalquila, -C(O)OR^a, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 4 a 6 membros, e C₃₋₆ cicloalquila;

em que cada C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 4 a 6 membros, e C₃₋₆ cicloalquila é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, e C₁₋₄ haloalquila;

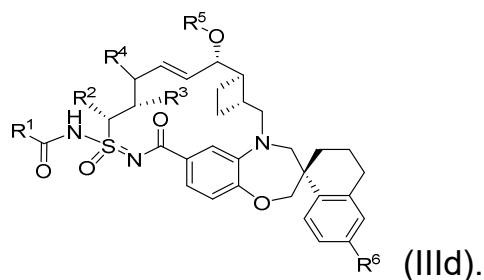
cada R², R³, R⁴, e R⁵ é independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; e

R⁶ é hidrogênio ou halo.

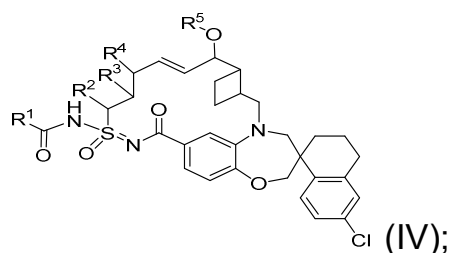
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, e 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IIIc):



9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IIId):



10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, e 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IV):



em que: R^1 é C_{3-10} cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, C_{6-10} arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros;

em que R^1 é independentemente opcionalmente substituída por 1 a 4 R^{10} ;

em que cada R^{10} é independentemente selecionado de halo, hidroxila, $-CN$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila, e heterociclila de 3 a 12 membros;

em que C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, C_{3-10} cicloalquila e heterociclila de 3 a 12 membros de R^{10} são independentemente opcionalmente substituídas por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, e C_{1-4} heteroalquila;

R^2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} heteroalquila;

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} heteroalquila de R^2 são opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, e hidroxila;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, $-OR^7$, ou $-SO_2R^7$;

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} heteroalquila de R^3 e R^4 são inde-

pendentemente opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₃₋₆ cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10 membros;

em que C₃₋₆ cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10 membros são independentemente opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, e C₁₋₄ heteroalquila;

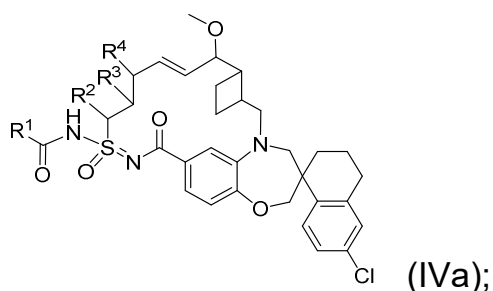
R⁵ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, ou C₁₋₆ heteroalquila;

em que C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ heteroalquila de R⁵ são opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₃₋₆ cicloalquila, e heterociclila de 4 a 6 membros; e

R⁷ é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila de 3 a 10 membros, C₆₋₁₀ arila, ou heteroarila de 5 a 10 membros;

em que C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ heteroalquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila de 3 a 10 membros, C₆₋₁₀ arila, e heteroarila de 5 a 10 membros de R⁷ são opcionalmente substituídas por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ haloalquila, e C₁₋₄ heteroalquila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 7, e 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (IVa):



em que R¹ é heterociclila de 3 a 12 membros, ou heteroarila de 5 a 10

membros;

em que R^1 é opcionalmente substituído por 1 a 4 R^{10} ;

em que cada R^{10} é independentemente selecionado de halo, hidroxila, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{3-6} cicloalquila, e heterociclila de 3 a 6 membros; e

cada R^2 , R^3 , e R^4 é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

R^3 é hidrogênio ou C_{1-3} alquila;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é C_{1-3} alquila, em que

a referida C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída por a heterociclila de 5 a 6 membros;

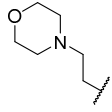
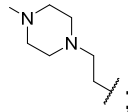
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio, metila, ou etila;

R^3 é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio; e

R^5 é hidrogênio, metila, , ou ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio; e

R^3 é C_{1-3} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 1 a 12, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é C_{1-3} alquila; e

R^3 é hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio; e

R^3 é hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é C_{1-3} alquila; e

R^3 é C_{1-3} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é metila.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e 18 ou 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é metila.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio.

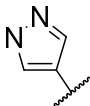
22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e 12 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^5 é metila.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindica-

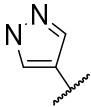
ções 1 a 9, e 12 a 22, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é Cl.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é heterociclila de 3 a 12 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros; e em que heterociclila de 3 a 12 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1 a 2 R^{10} .

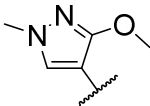
25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, carac-

terizado pelo fato de que R^1 é  substituído por 1 a 2 R^{10} .

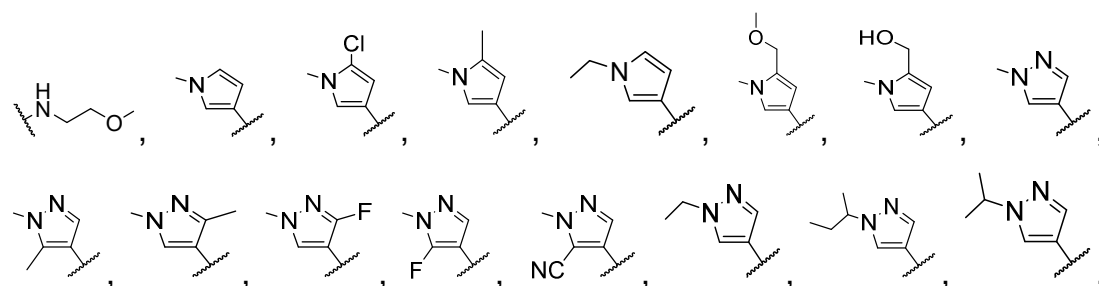
26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, carac-

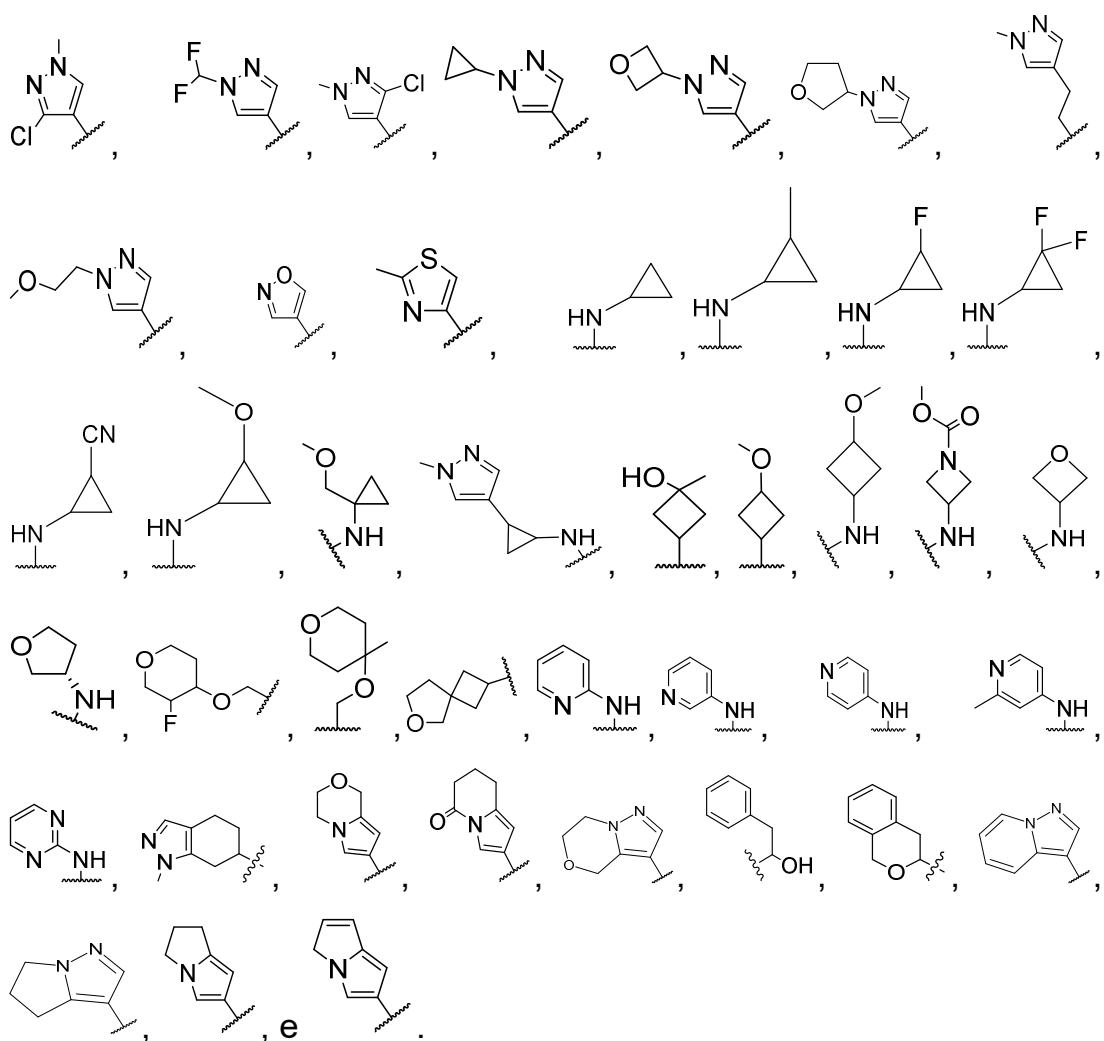
terizado pelo fato de que R^1 é  substituído por dois grupos selecionados de C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, carac-

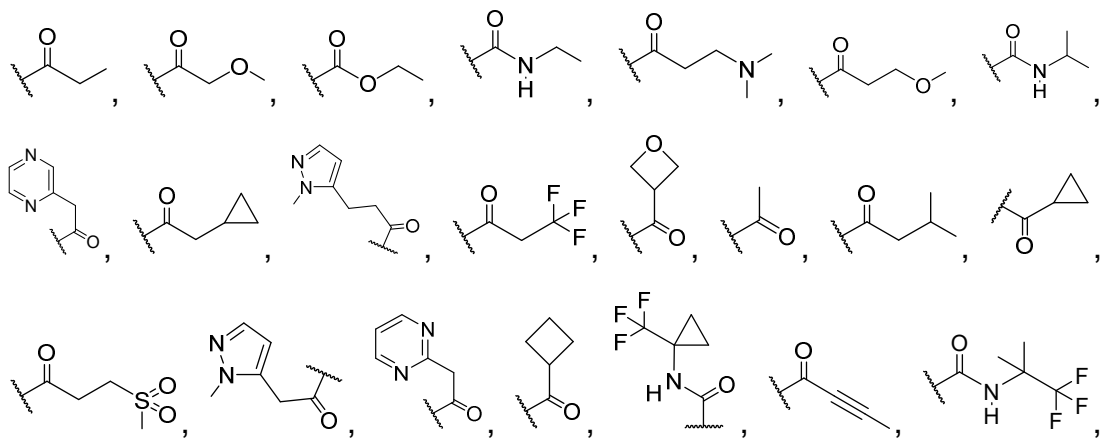
terizado pelo fato de que R^1 é .

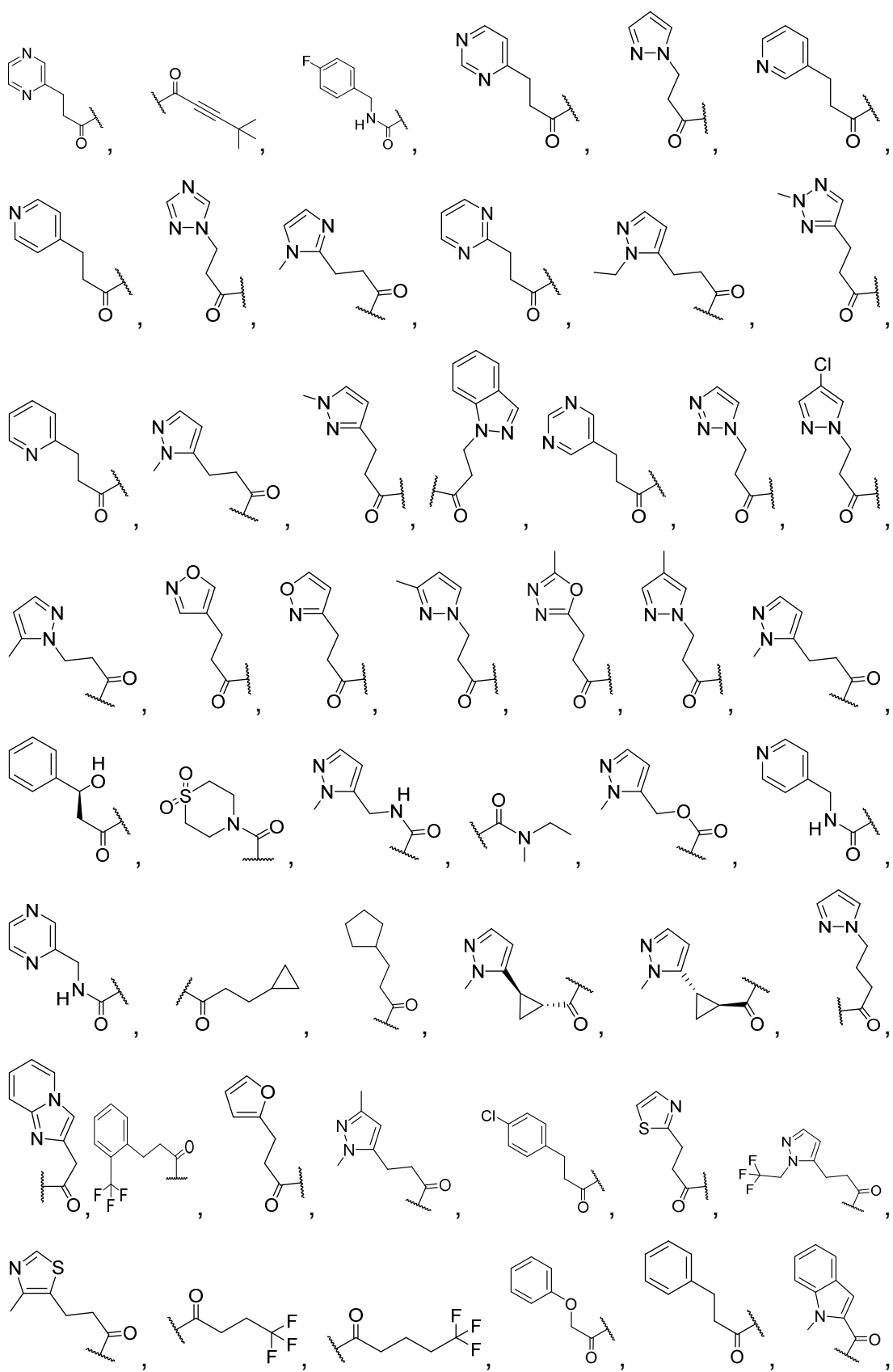
28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado de:



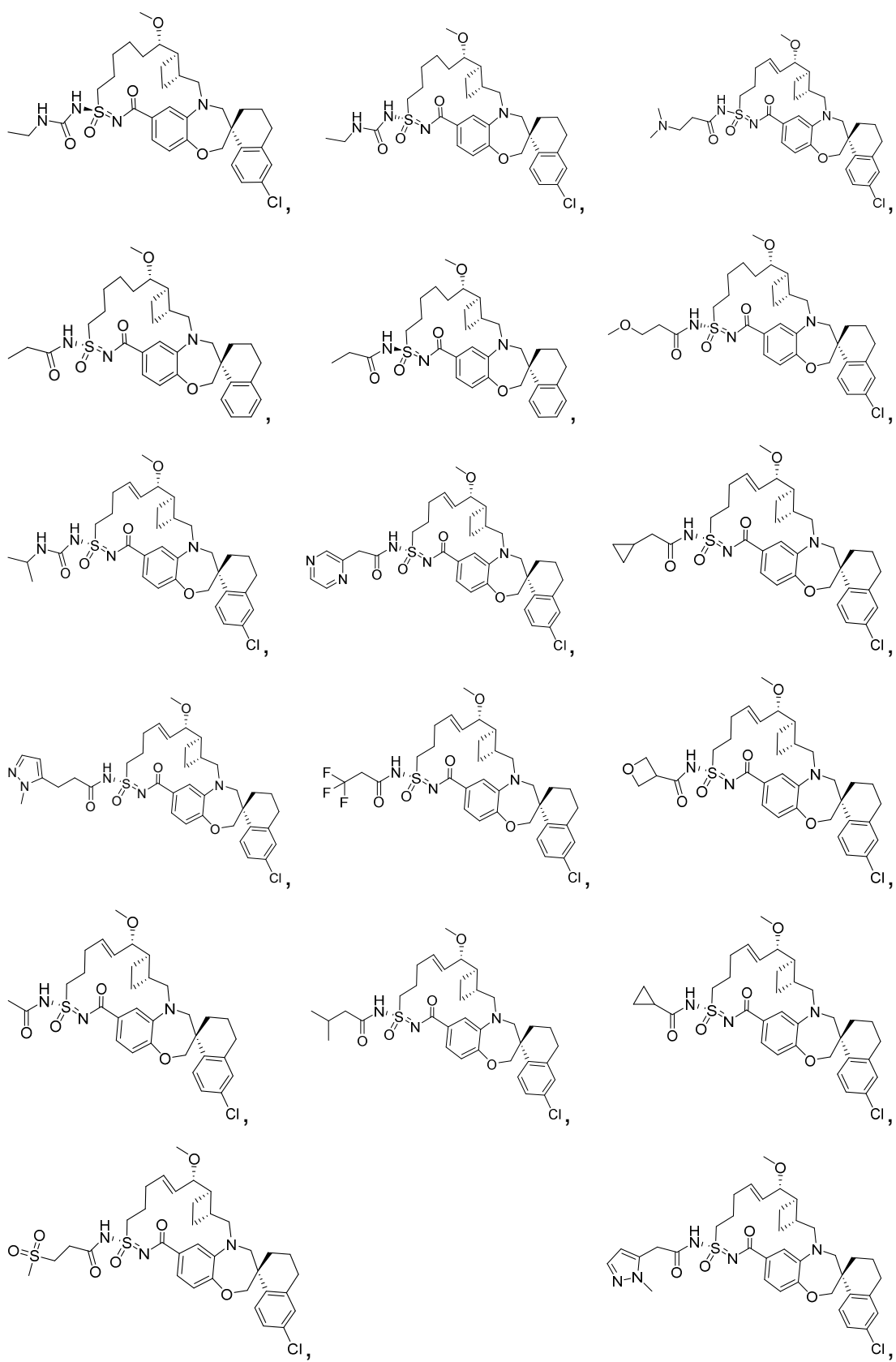


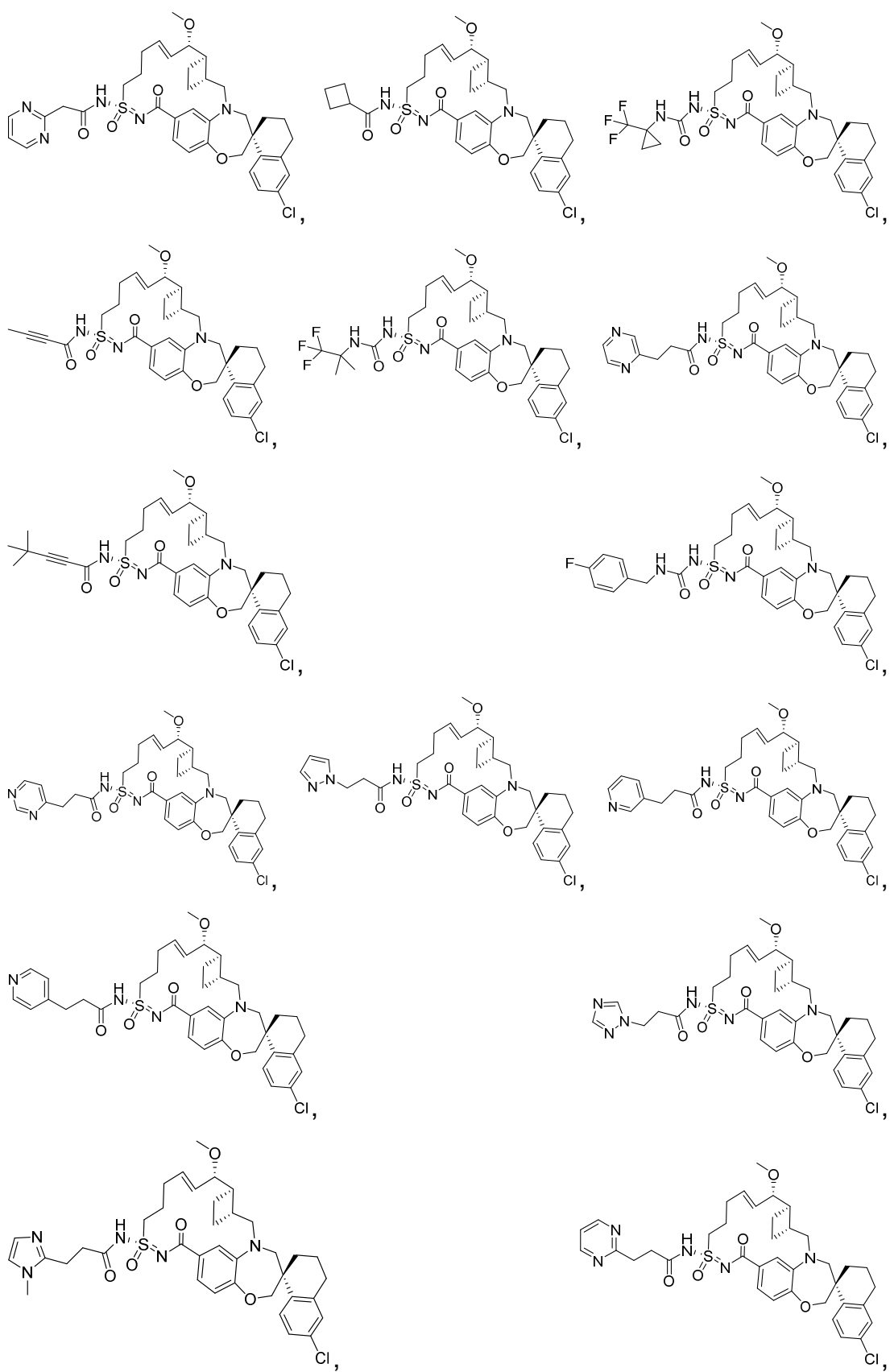
29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que $-C(O)R^1$ é selecionado de do grupo que consiste em

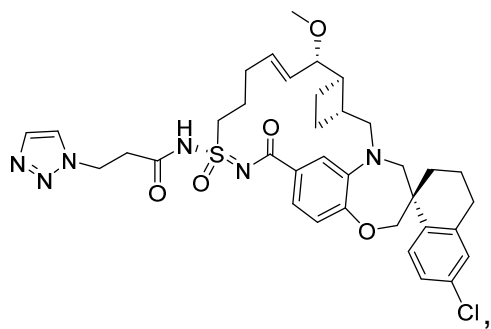
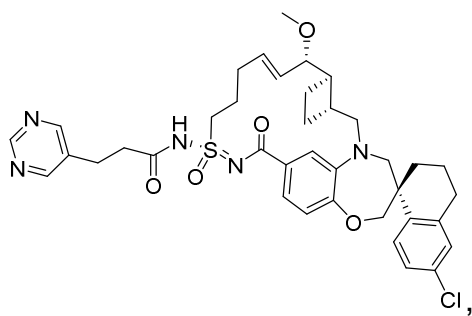
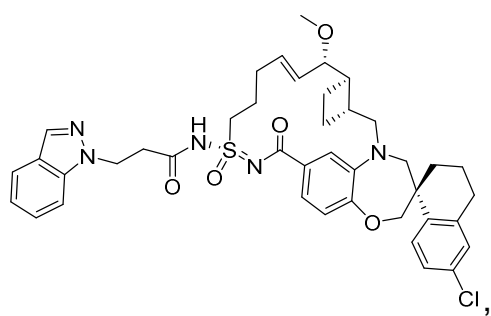
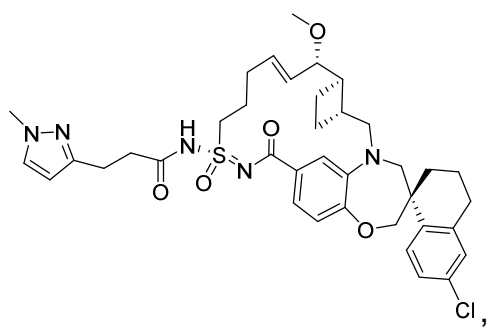
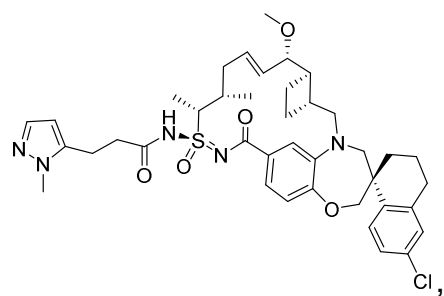
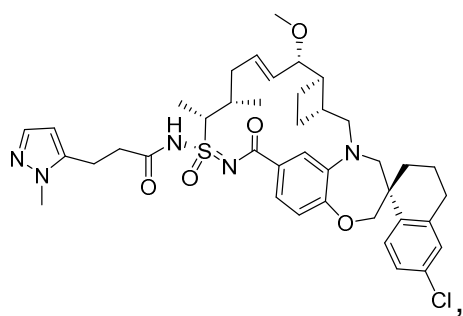
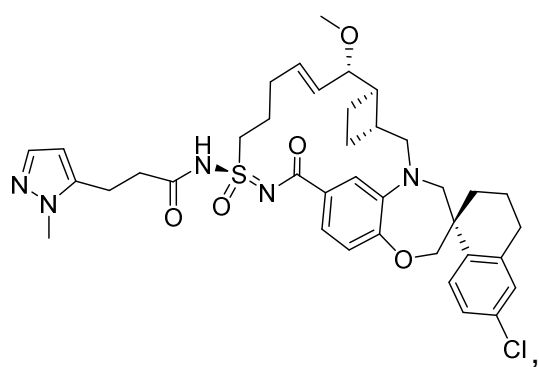
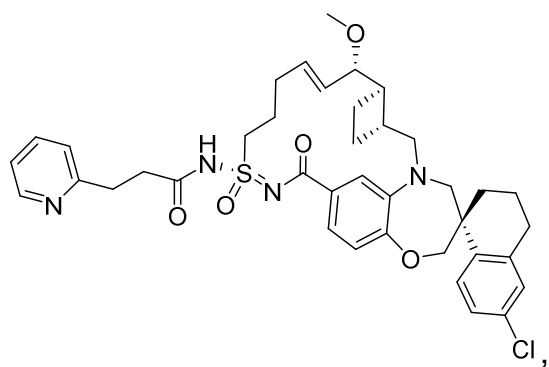
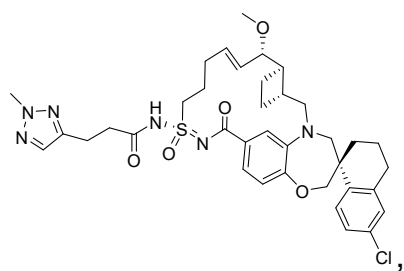
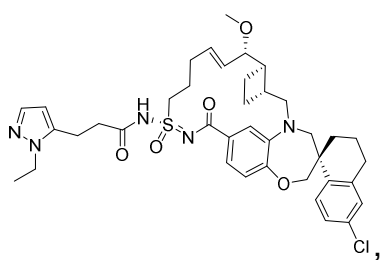


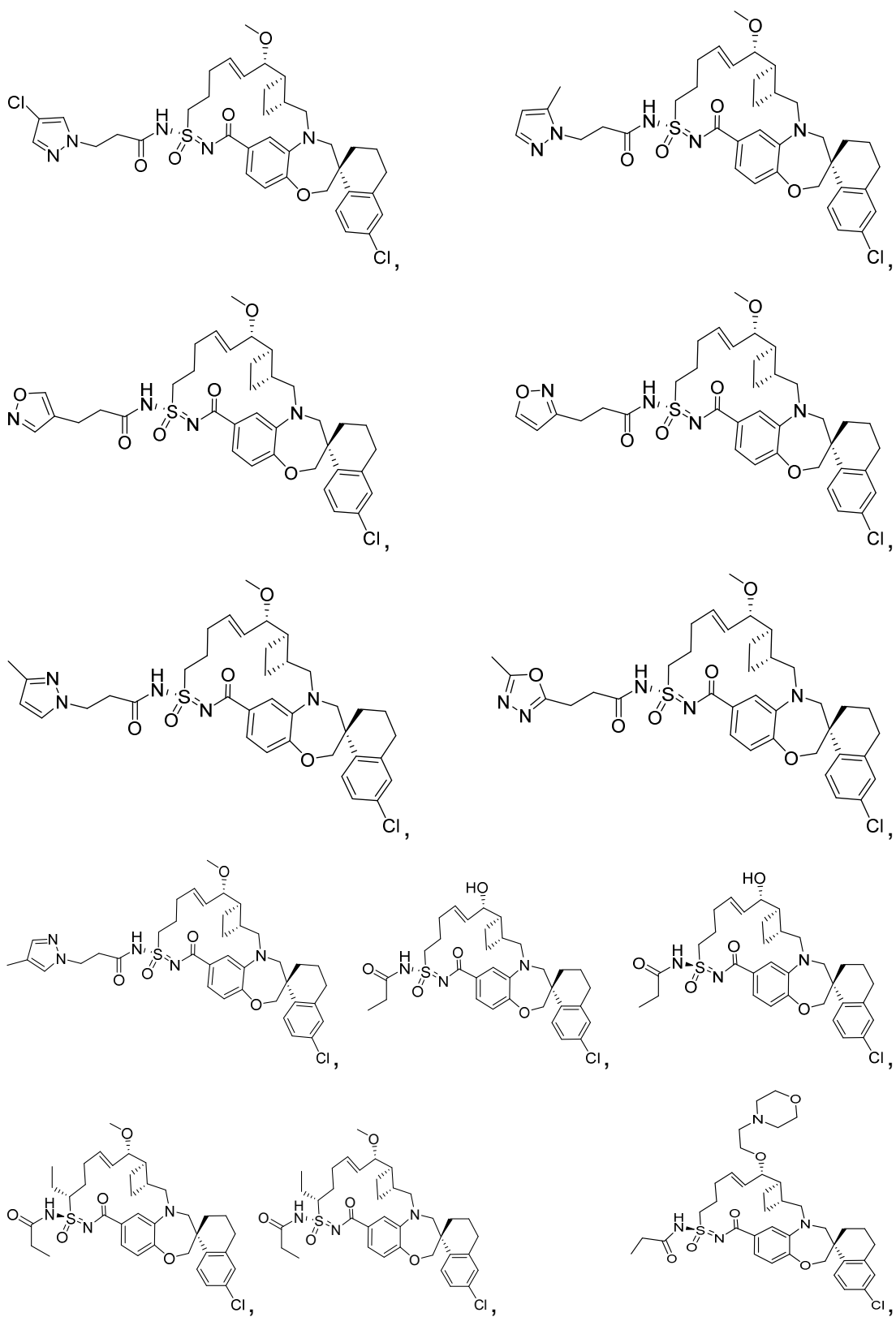


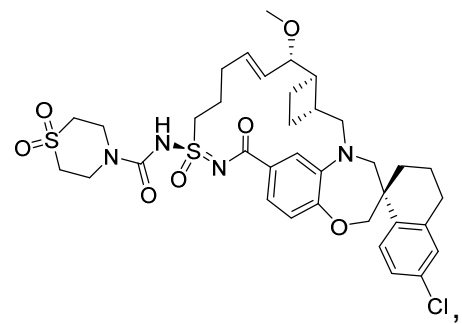
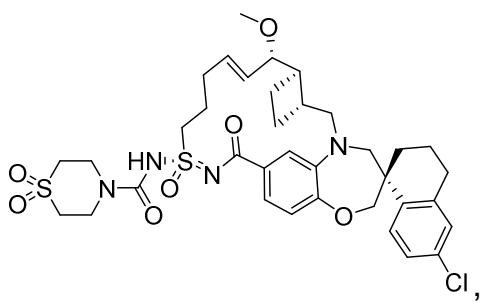
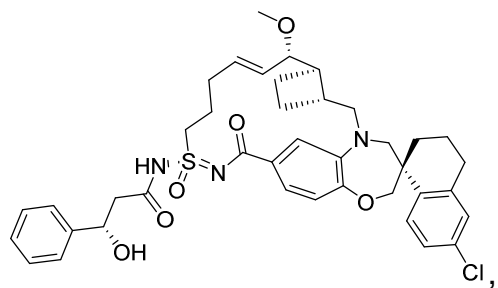
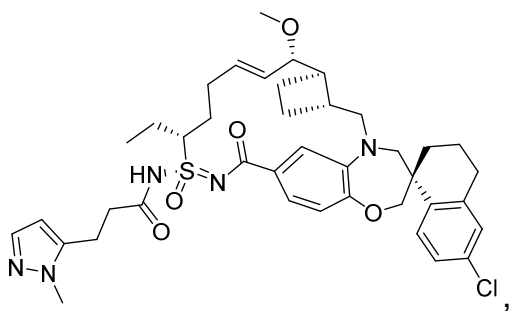
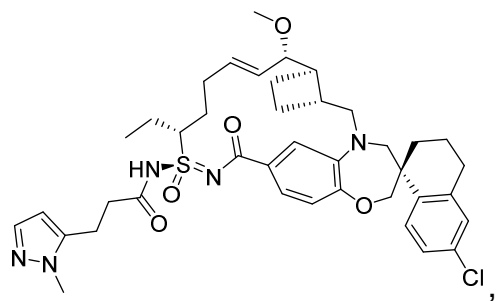
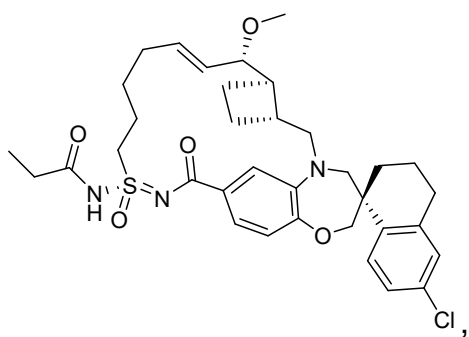
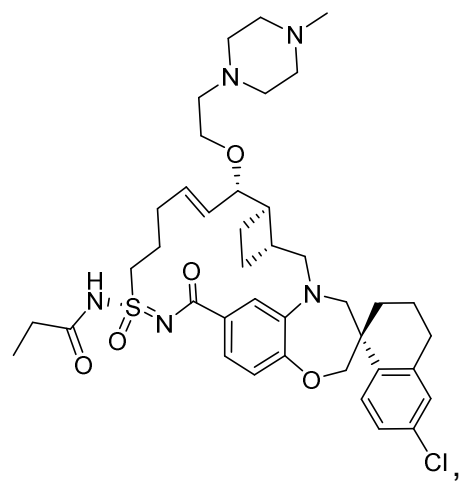
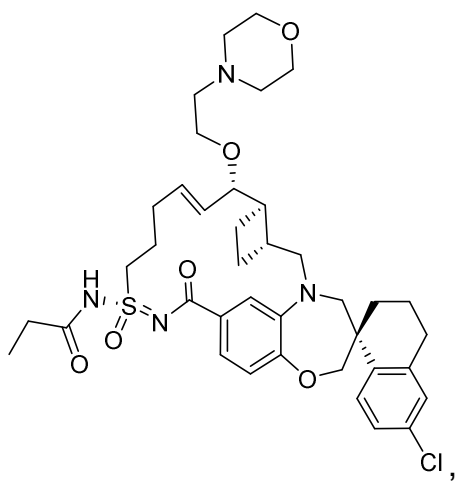
30. Composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos Exemplos 1 a 464.

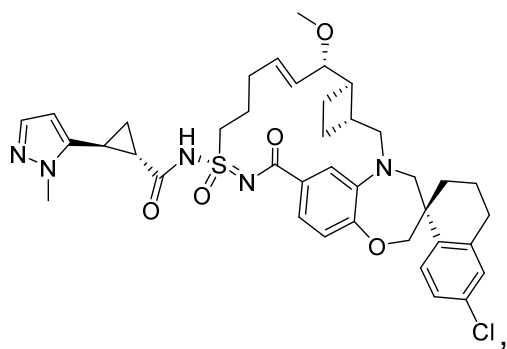
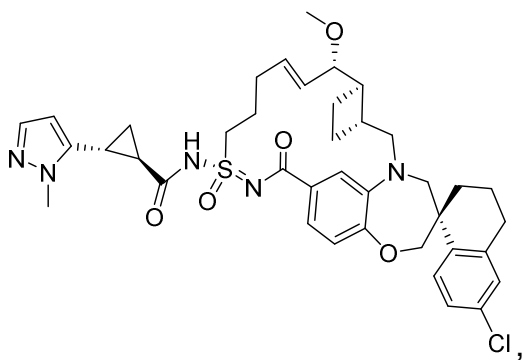
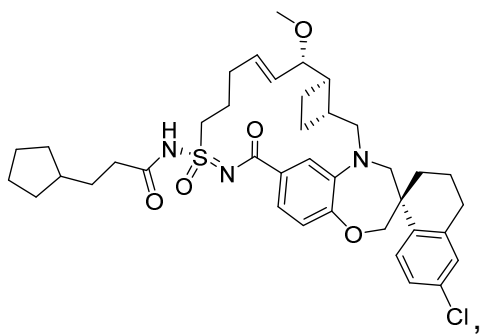
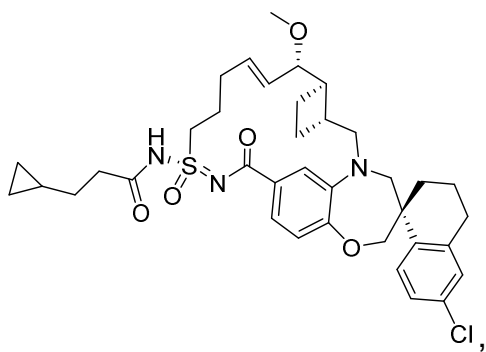
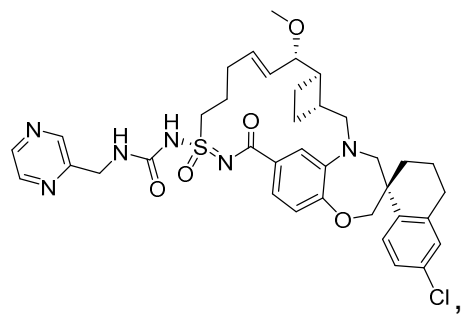
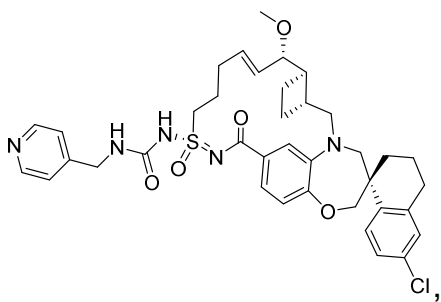
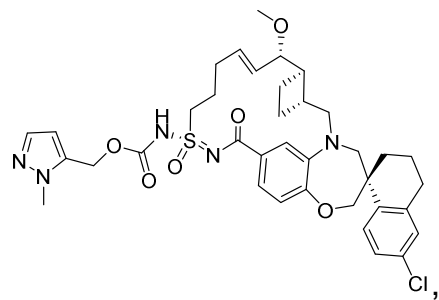
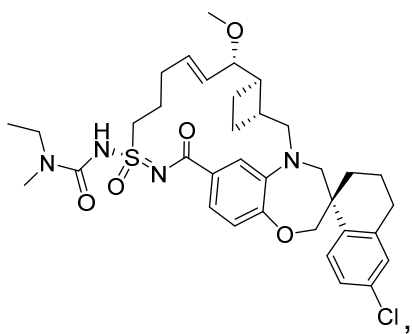
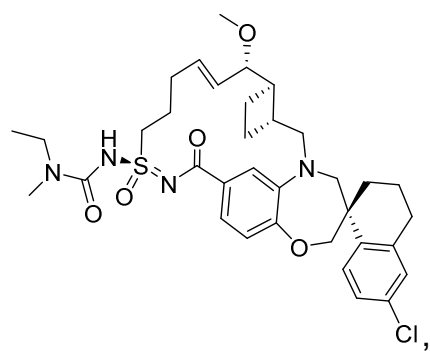
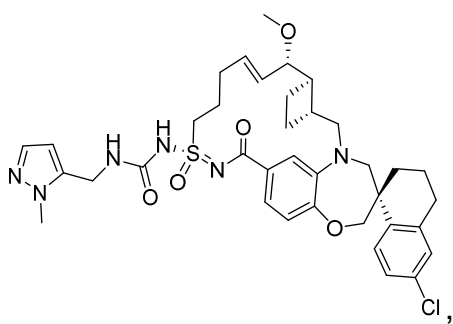


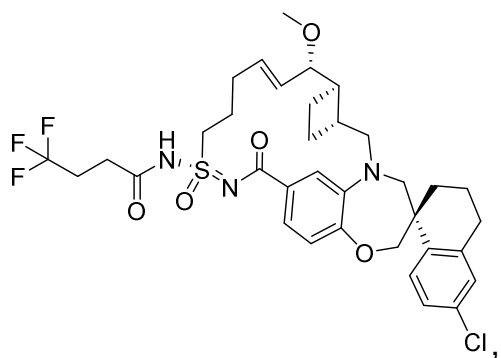
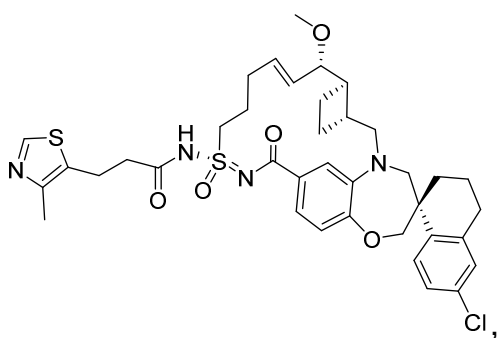
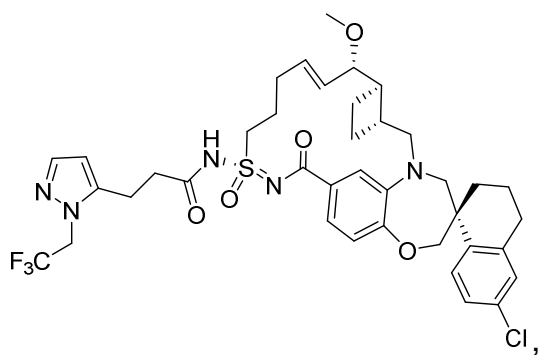
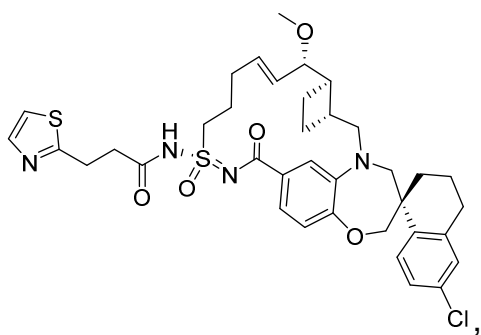
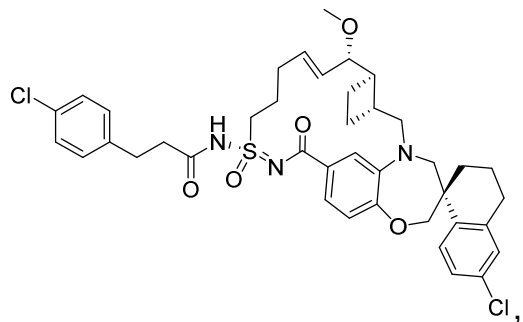
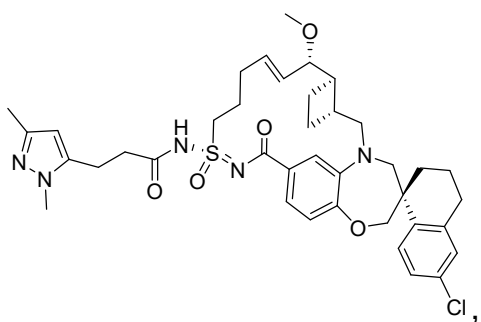
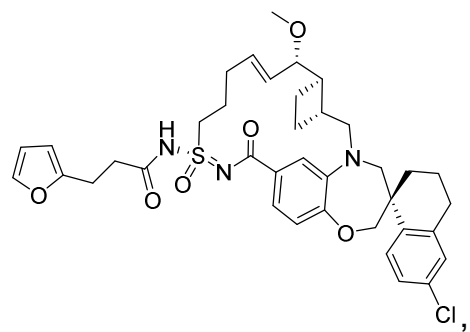
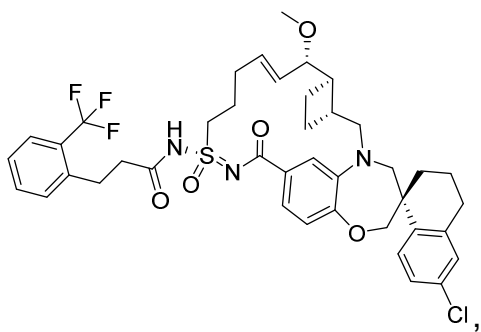
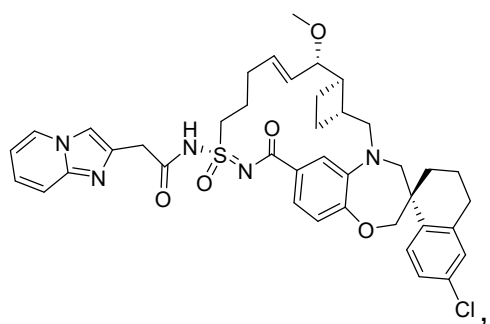
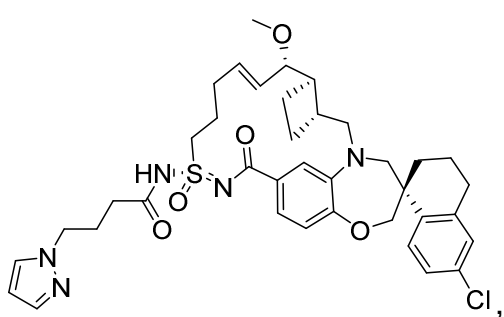


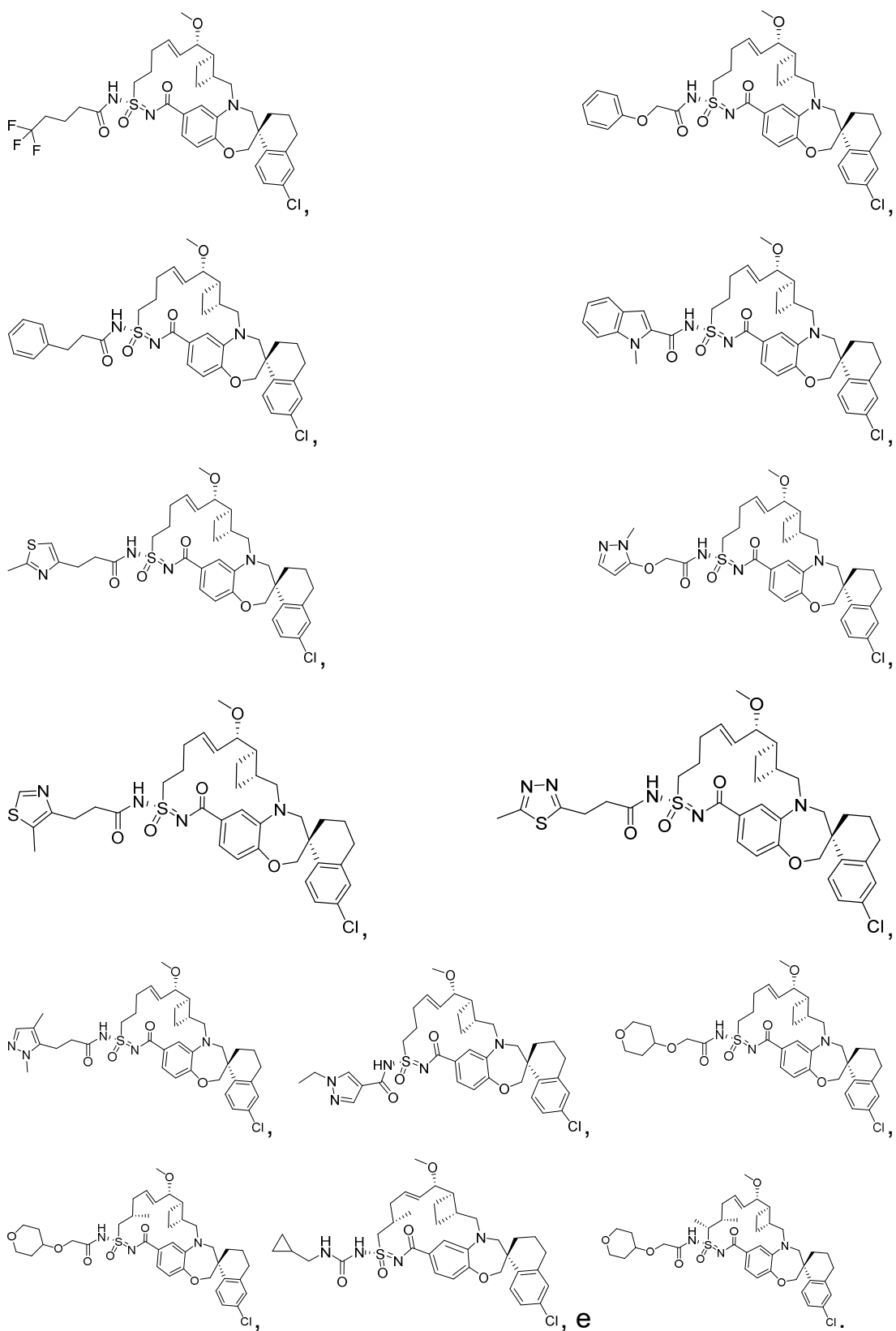




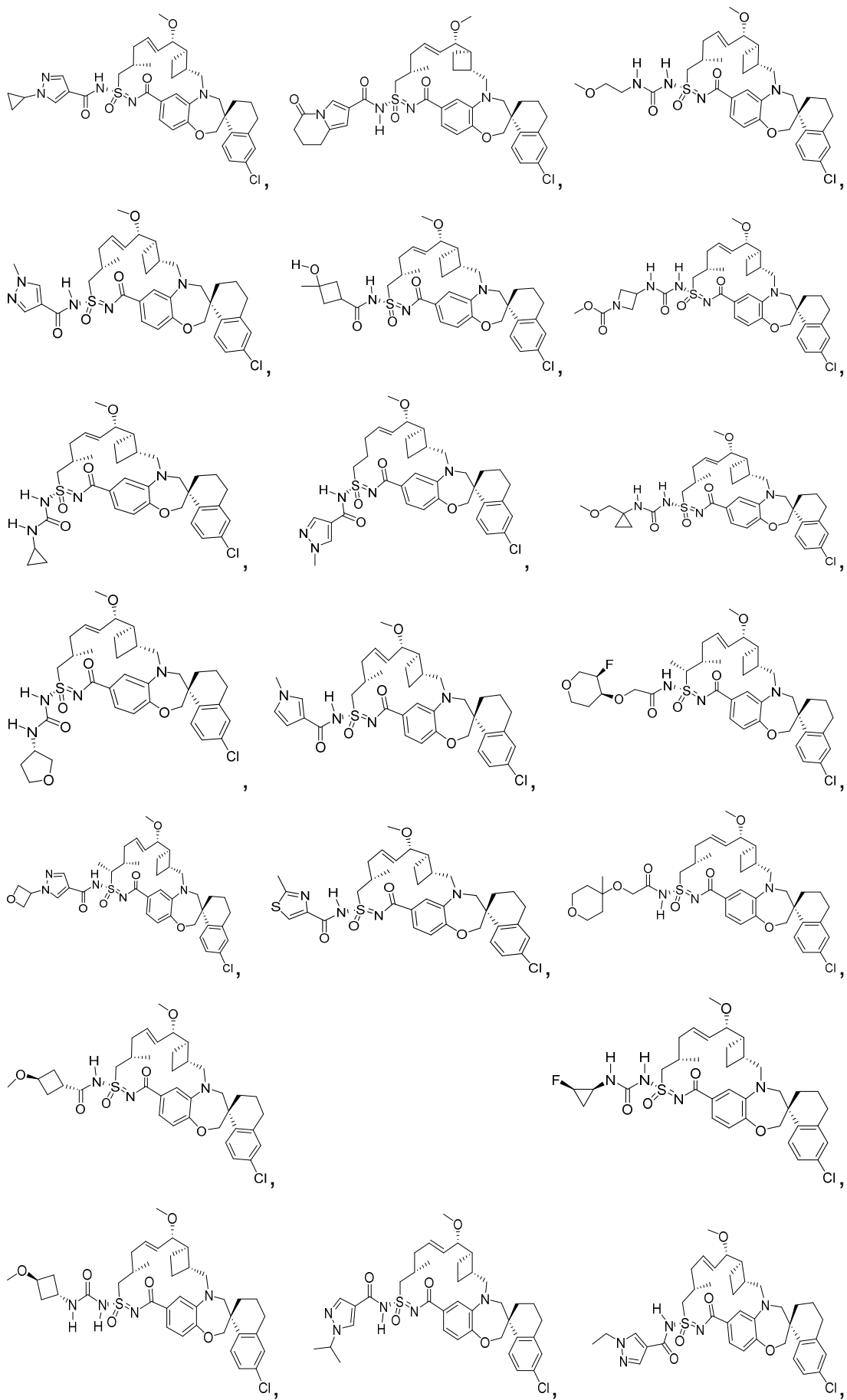


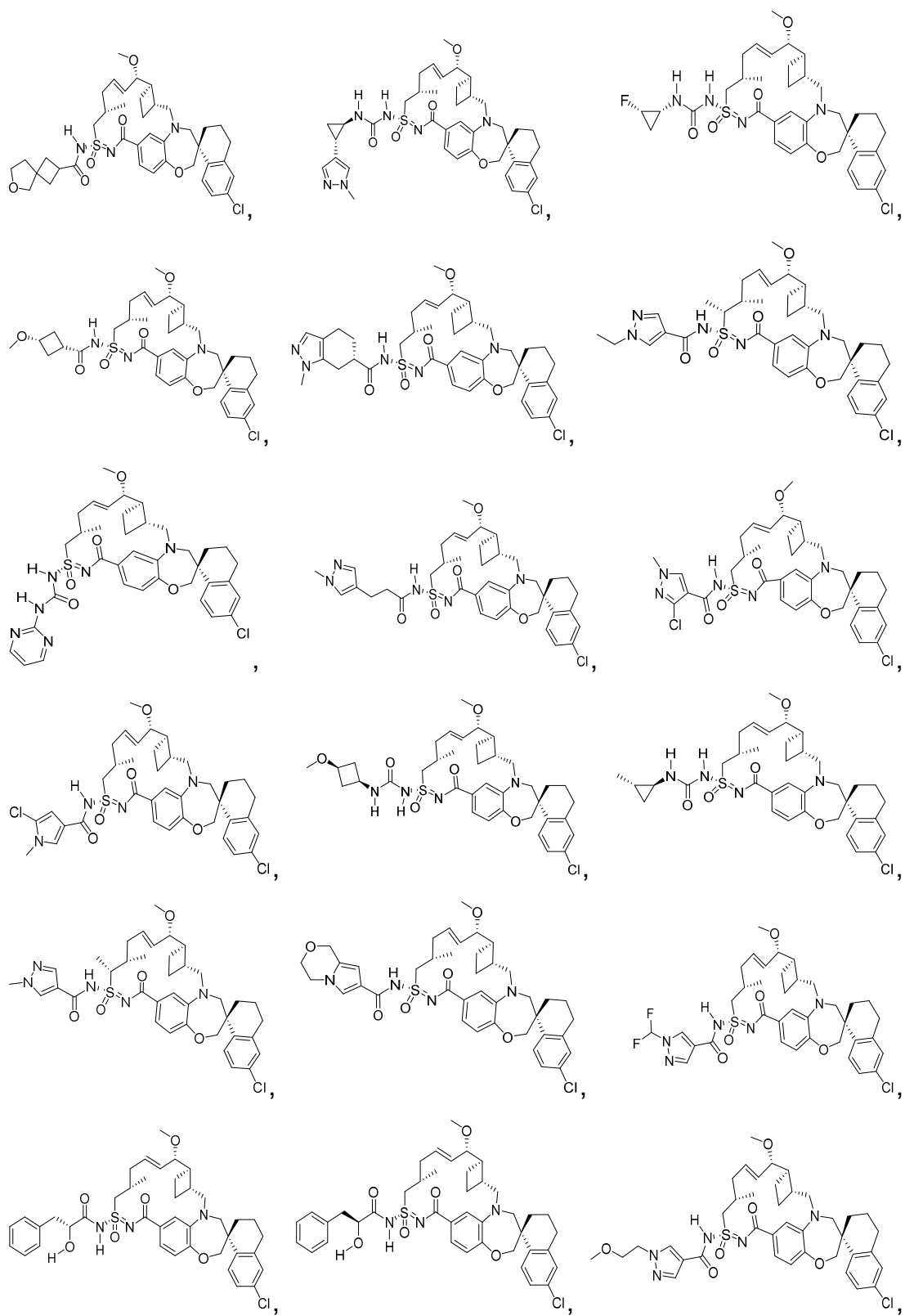


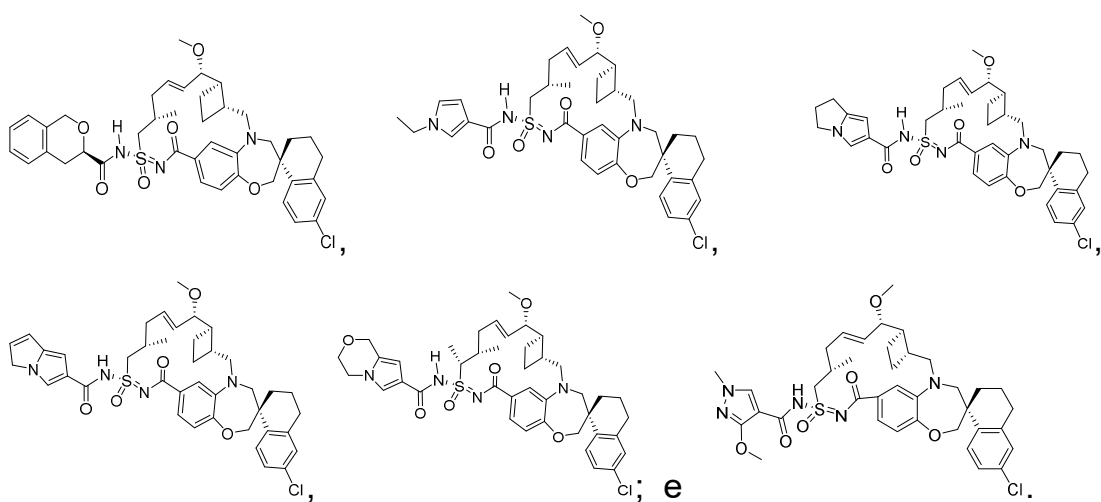




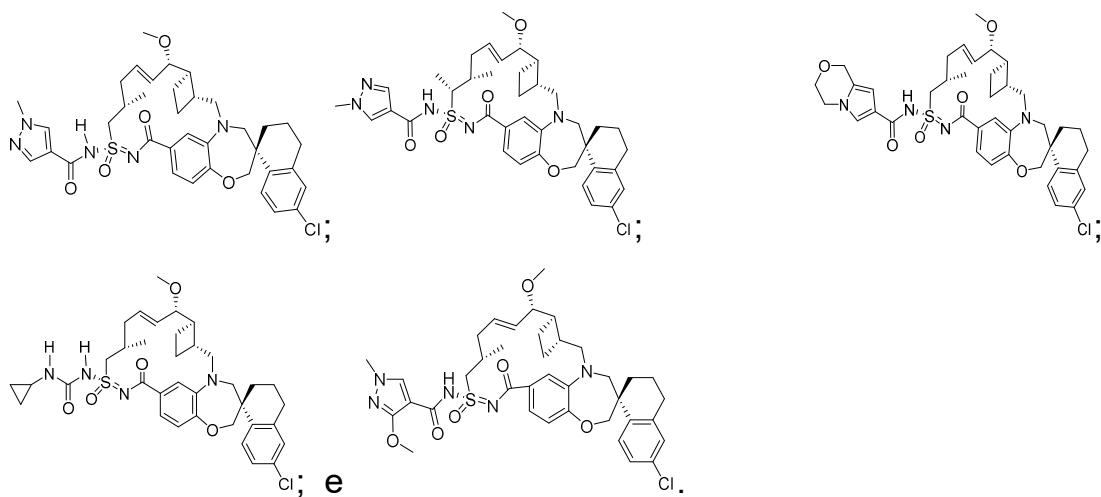
32. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:



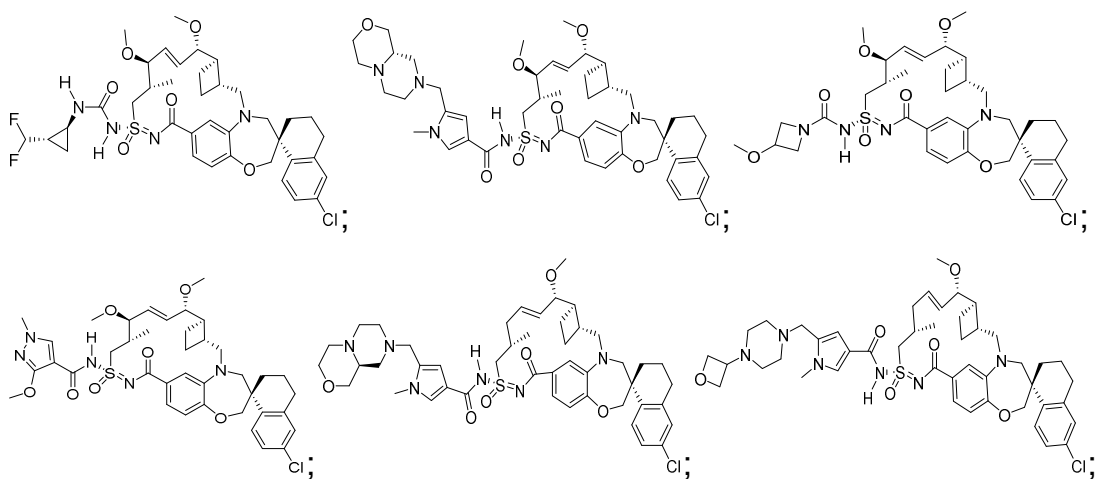


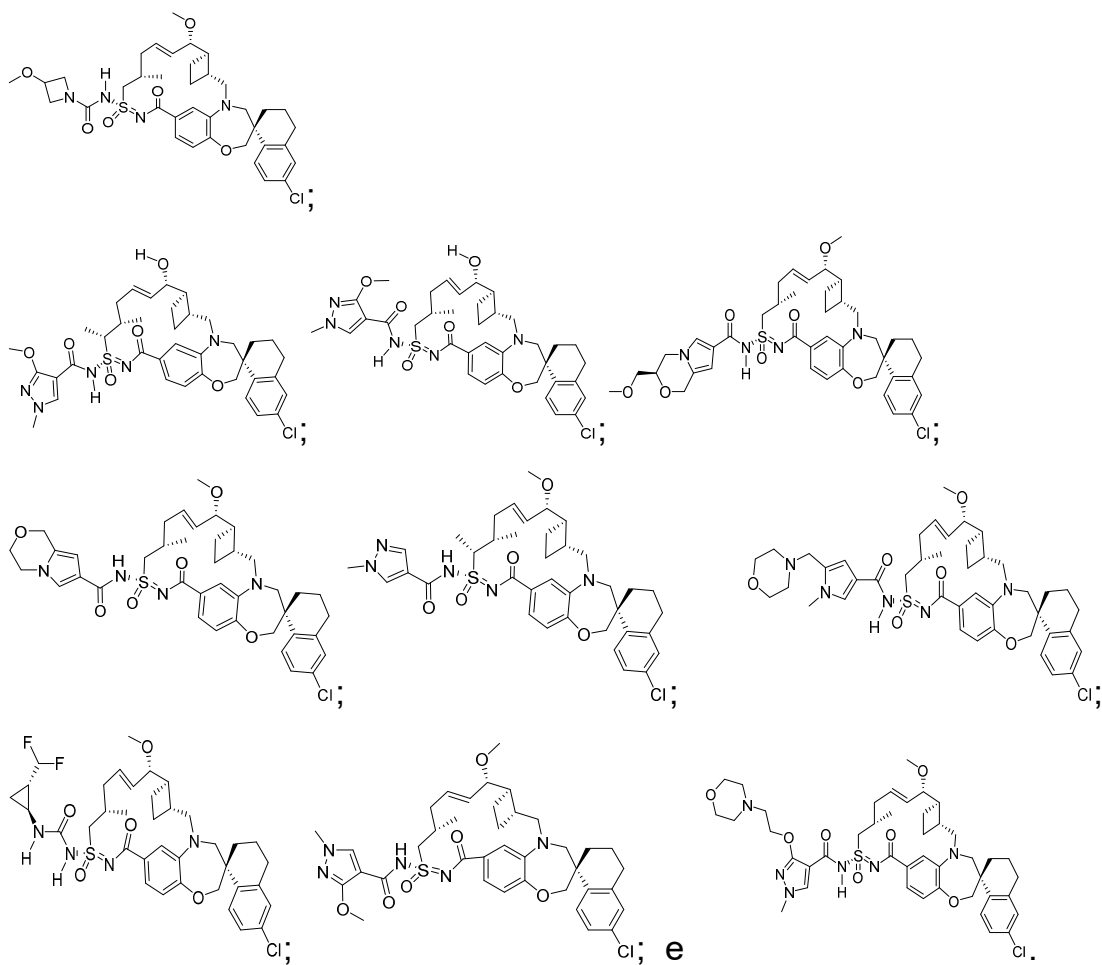


33. Composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

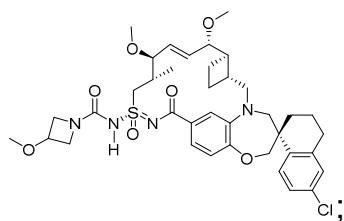


34. Composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:



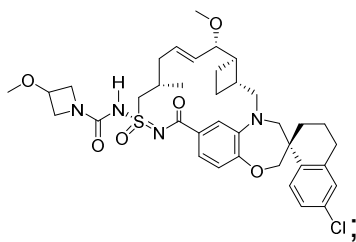


35. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



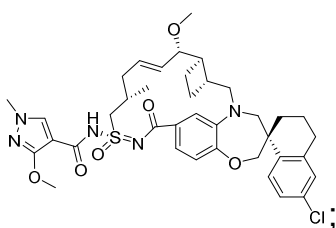
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

36. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



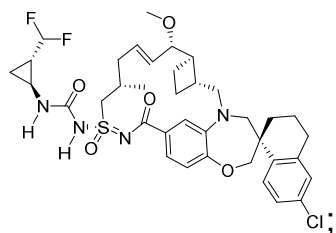
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

37. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



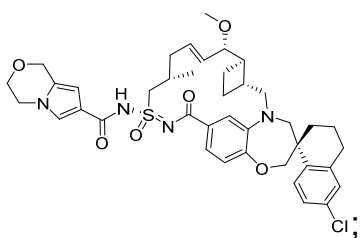
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



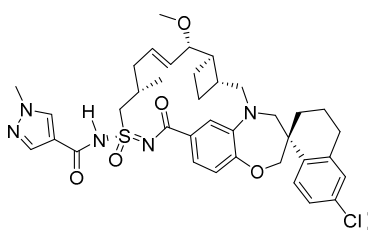
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

39. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



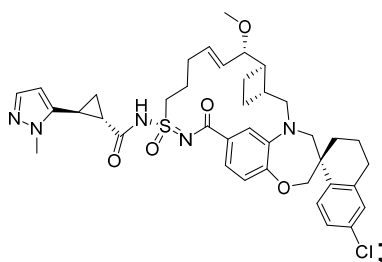
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

40. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



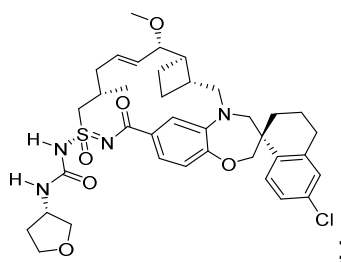
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

41. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



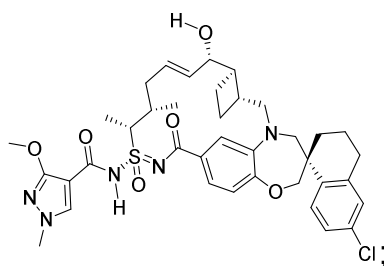
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

42. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



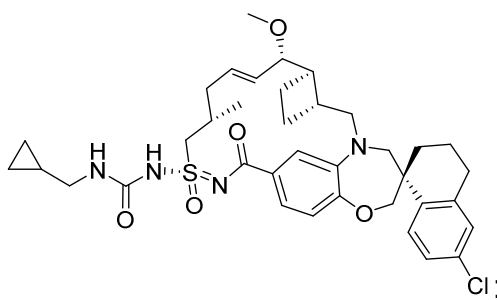
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

43. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

44. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

45. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

46. Método de inibição de MCL-1 em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou a composição farmacêutica como definida na reivindicação 45, ao paciente.

47. Método de tratamento de câncer em um paciente, ca-

racterizado pelo fato de que compreende a administração de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou a composição farmacêutica como definida na reivindicação 45, ao paciente.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma malignidade hematológica.

49. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o câncer é mieloma múltiplo.

50. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer ovariano, câncer renal, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena, linfoma, ou leucemia.

51. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a administração de um composto terapêutico adicional.

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE MCL-1"**.

A presente invenção de um modo geral refere-se a compostos e composições farmacêuticas que podem ser usados em métodos para o tratamento de câncer.