

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (22) Data de pedido: <b>2012.08.06</b>                             | (73) Titular(es):<br><b>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY</b><br><b>ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD</b><br><b>PRINCETON, NJ 08543</b><br><b>US</b>                                                                     |
| (30) Prioridade(s): <b>2011.08.05 US</b><br><b>201161515401 P</b>  |                                                                                                                                                                                                                    |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2014.06.11</b>               | (72) Inventor(es):<br><b>DONALD J. PINTO</b><br><b>JAMES R. CORTE</b><br><b>PAUL J. GILLIGAN</b><br><b>TIANAN FANG</b><br><b>LEON M. SMITH II</b><br><b>US</b><br><b>US</b><br><b>US</b><br><b>US</b><br><b>US</b> |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2017.06.07</b><br><b>149/2017</b> | (74) Mandatário:<br><b>VASCO STILLWELL DE ANDRADE</b><br><b>RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA</b><br><b>PT</b>                                                                                                     |

(54) Epígrafe: **NOVOS MACROCICLOS COMO INIBIDORES DE FATOR XIA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (IA): OU UM ESTEROISOMEROS, UM TAUTÓMERO, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DOS MESMOS, EM QUE TODAS AS VARIÁVEIS SÃO CONFORME DEFINIDAS NO PRESENTE DOCUMENTO. ESTES COMPOSTOS SÃO INIBIDORES SELETIVOS DO FATOR XIA OU INIBIDORES DUAIS DE FXIA E DE CALICREÍNA PLASMÁTICA. ESTA INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM ESTES COMPOSTOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS E/OU INFLAMATÓRIOS UTILIZANDO OS MESMOS.

## RESUMO

### NOVOS MACROCICLOS COMO INIBIDORES DE FATOR XIA

a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (Ia): ou um esteroisômeros, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que todas as variáveis são conforme definidas no presente documento. Estes compostos são inibidores seletivos do fator Xia ou inibidores duais de FXIa e de calicreína plasmática. Esta invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e métodos de tratamento de distúrbios tromboembólicos e/ou inflamatórios utilizando os mesmos.

## DESCRIÇÃO

### "NOVOS MACROCICLOS COMO INIBIDORES DE FATOR XIA"

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se em geral a novos compostos macrocíclicos, e seus análogos, que são inibidores do fator X<sub>IIa</sub> e/ou calicreína plasmática, composições contendo-os, e tais compostos para utilização no tratamento ou na profilaxia de distúrbios tromboembólicos.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As doenças tromboembólicas continuam a ser a principal causa de morte em países desenvolvidos, apesar da disponibilidade de anticoagulantes como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de baixa massa molecular (LMWH), e pentassacáridos sintéticos e antiagregantes plaquetários, como aspirina e clopidogrel (PLAVIX®). O anticoagulante oral warfarina, inibe a maturação pós-traducional dos fatores de coagulação VII, IX, X e protrombina, e tem provado ser eficaz tanto em trombose venosa como arterial. No entanto, sua utilização é limitada devido a seu estreito índice terapêutico, o surgimento lento do efeito terapêutico, e numerosas interações de fármaco e dietéticas, e uma necessidade de monitorização e ajuste da dose. Assim, descobrir e desenvolver anticoagulantes orais seguros e eficazes para a prevenção e o tratamento de uma ampla gama de distúrbios tromboembólicos tornou-se cada vez mais importante.

Uma abordagem é inibir a geração de trombina visando a inibição do fator de coagulação X<sub>IIa</sub> (FX<sub>IIa</sub>). O Fator X<sub>IIa</sub> é uma serina protease plasmática envolvida na regulação da coagulação sanguínea, que é iniciado *in vivo* pela ligação do fator de tecido (TF) ao fator VII (FVII) para gerar o fator VIIa (FVIIa). O complexo TF: FVIIa resultante ativa o

fator IX (FIX) e o fator X (FX) que leva à produção do fator Xa (FXa). O FXa gerado catalisa a transformação da protrombina em pequenas quantidades de trombina antes que esta via seja fechada por inibidor da via do fator tecidual (TFPI). O processo de coagulação é posteriormente propagado através da ativação de retroalimentação dos Fatores V, VIII e XI por quantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) A explosão resultante de trombina converte o fibrinogênio em fibrina que se polimeriza para formar o quadro estrutural de um coágulo sanguíneo, e ativa plaquetas, que são um componente celular chave da coagulação (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Como tal, o fator XIa desempenha um papel fundamental na propagação desse loop de amplificação e, portanto, é um alvo atraente para a terapêutica antitrombótica.

O documento WO 2007/076431 descreve os macrociclos que são inibidores seletivos do fator de coagulação da serina protease VIIa, e que podem ser utilizados como medicamentos.

O documento WO 2011/100401 descreve os macrociclos que são inibidores seletivos do fator XIa ou inibidores duais de FXIa e de calicreína plasmática.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novos compostos macrocíclicos, seus análogos, incluindo estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, ou solvatos dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de enzimas serina protease, especialmente fator XIa e/ou calicreína plasmática.

A presente invenção também proporciona processos e intermediários para a preparação dos compostos da presente invenção.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmacologicamente

aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos dos mesmos.

Os compostos da invenção podem ser utilizados no tratamento e/ou na profilaxia de distúrbios tromboembólicos.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em terapêutica.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de um distúrbio tromboembólico.

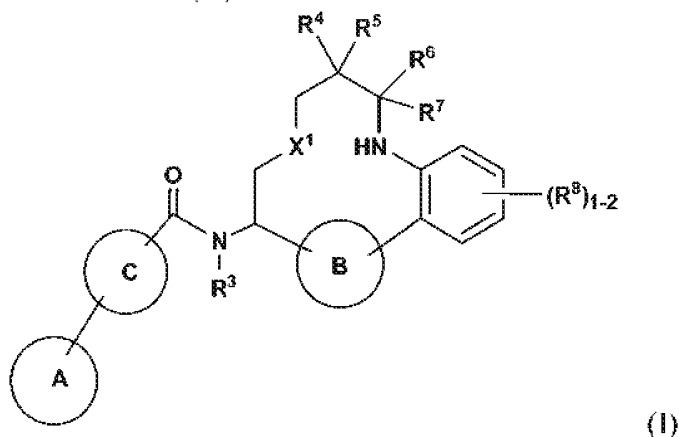
Os compostos da invenção podem ser utilizados sós, em combinação com outros compostos da presente invenção, ou em combinação com um ou mais, preferentemente de um a dois, outros agentes.

Estas e outras características da invenção serão expostos em maior pormenor conforme segue a memória descritiva da patente.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

##### I. COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Num primeiro aspeto, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I):



ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que:

o anel A é selecionado a partir de arilo e um heterociclo de 5 a 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4

heteroátomos selecionados a partir de N, NH, N(C<sub>1-4</sub> alquil), S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito anelo e heterociclo são opcionalmente substituídos com um ou mais R<sup>1</sup> conforme a valência permita;

o anel B é um heterociclo de 5 a 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NH, S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito heterociclo são opcionalmente substituídos com um ou mais R<sup>10</sup> conforme a valência permita;

o anel C é um heterociclo de 4 a 5 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NR<sup>9</sup>, S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito heterociclo são opcionalmente substituídos com um ou mais R<sup>2</sup> conforme a valência permita;

X<sup>1</sup> é selecionado a partir de C<sub>1-4</sub> alquilenos e C<sub>2-4</sub> alquilenos; opcionalmente um ou mais átomos de carbono do dito alquilenos e alquilenos podem ser substituídos por O, S(O)<sub>p</sub>, NH, e N(C<sub>1-4</sub> alquil);

R<sup>1</sup> é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogênio, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, OH, OMe, e CN;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir de H, =O, OH, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, halogênio, e C<sub>1-4</sub> alquilo (opcionalmente substituído com OH);

R<sup>3</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

alternativamente, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, juntamente com os átomos aos quais estão direta ou indiretamente unidos, formam um anel em que o dito anel é opcionalmente substituído com =O;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, hidroxilo, e C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sup>6</sup> é selecionado a partir de H, halogênio, C(O)OH, e C(O)O(C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>7</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, e CF<sub>3</sub>;

alternativamente, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> juntamente são =O;

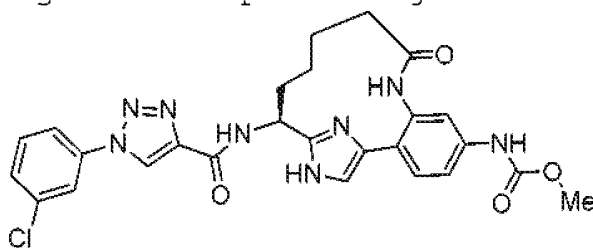
$R^8$  é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogéneo,  $NHC(O)O-C_{1-4}$  alquilo, CN, OH,  $O-C_{1-4}$  alquilo;  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NHCO(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$  alquil),  $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$  alquil) $O(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-NHCO_2CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-NHC(O)NH(C_{1-4}$  alquil),  $-NHC(O)N(C_{1-4}$  alquil) $_2$ ,  $NHC(O)NH(C_{1-4}$  alquil) $N$ [heterociclo de 5 a 6 membros],  $-NHSO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$  alquil),  $-CON(C_{1-4}$  alquil) $_2$ , e  $-CH_2CONH_2$ ;

$R^9$  é selecionado a partir de H e  $C_{1-4}$  alquilo;

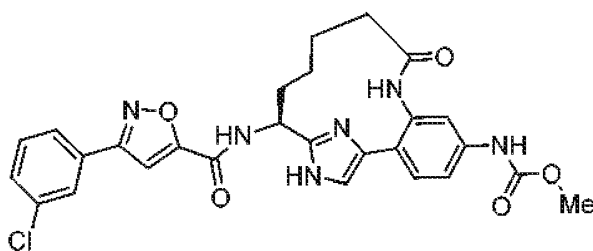
$R^{10}$  é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogéneo, CN, OH,  $=O$ ,  $NH_2$ ,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{1-4}$  alcoxi,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  alquil), e CONH; e

p é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de 0, 1, e 2;

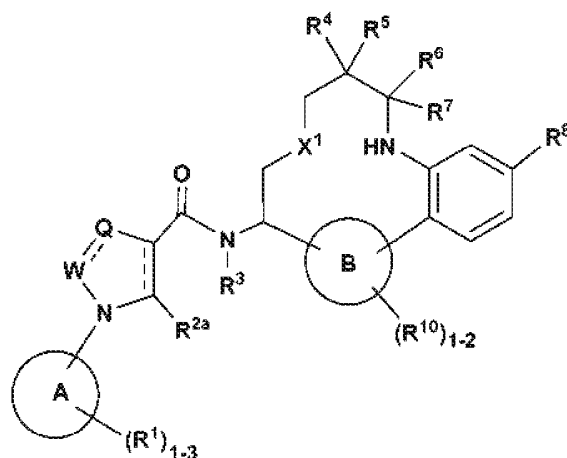
desde que os seguintes compostos sejam excluídos



e



Num segundo aspeto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (II):



(II)

ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do primeiro aspecto, em que:

o anel A é selecionado a partir de anel e um heterociclo de 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-3 heteroátomos selecionados a partir de N, NH, e N(C<sub>1-4</sub> alquil);

o anel B é selecionado a partir de imidazol, piridina, piridona, e piridazina;

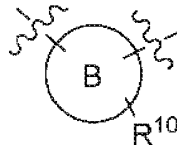
X<sup>1</sup> é selecionado a partir de CH<sub>2</sub> e CH=CH;

W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N, NR<sup>9</sup>, CR<sup>2</sup>, e CHR<sup>2</sup>; e

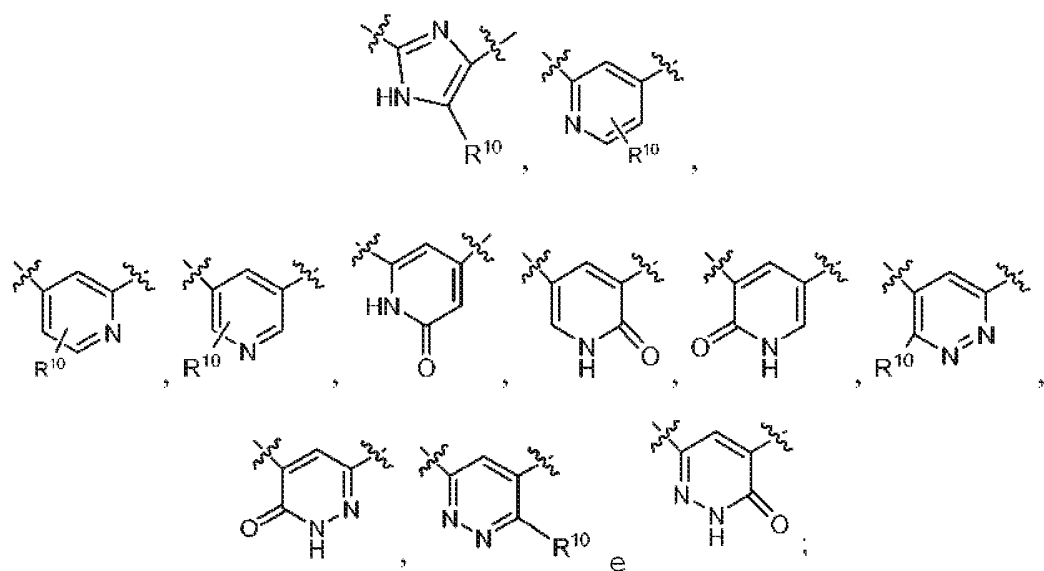
R<sup>2a</sup> é selecionado a partir de H, NH<sub>2</sub>, e C<sub>1-4</sub> alquilo.

Num terceiro aspecto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (II), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do segundo aspecto, em que:

o anel A é selecionado a partir de fenilo e piperidina;



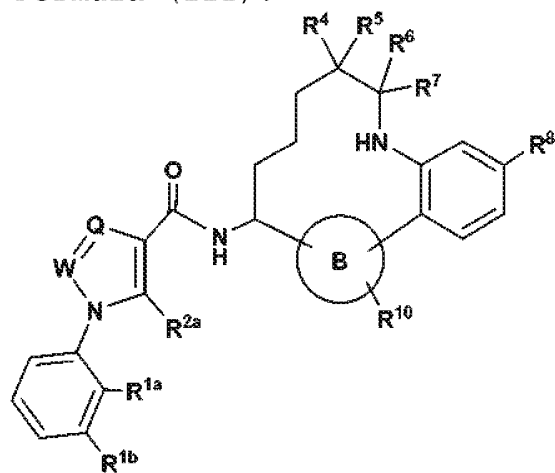
é selecionado independentemente a partir de



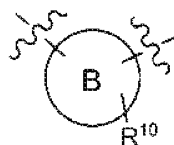
e

$R^{10}$  é selecionado a partir de H, halogéneo, e CN.

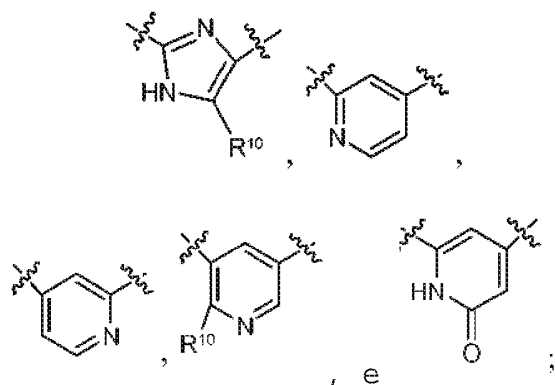
Num quarto aspeto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (III):



ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do terceiro aspeto, em que:



é selecionado independentemente a partir de



W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N e CR<sup>2</sup>;

R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de H e halogéneo;

R<sup>2</sup> é independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente substituído com OH;

R<sup>2a</sup> é selecionado a partir de H, NH<sub>2</sub>, e Me;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

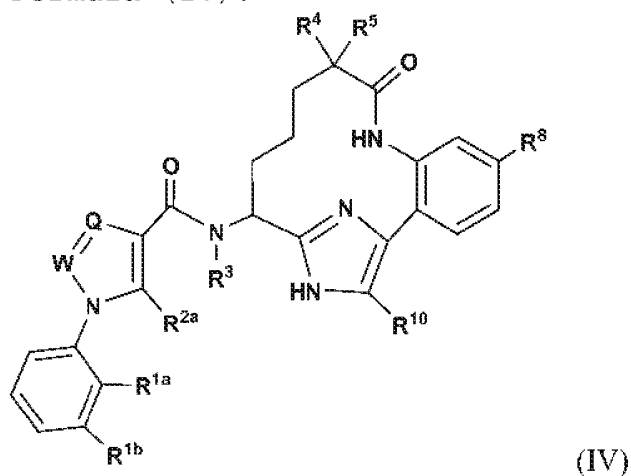
R<sup>6</sup> é independentemente selecionado a partir de H, C(O)OH, e C(O)O(C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>7</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, e CF<sub>3</sub>;

alternativamente, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> juntamente são =O; e

R<sup>10</sup> é selecionado a partir de H, halogéneo e CN.

Num quinto aspeto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (IV):



(IV)

ou esteroisômeros, tautômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do quarto aspecto, em que:

W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N e CH;

R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de H, F, e Cl;

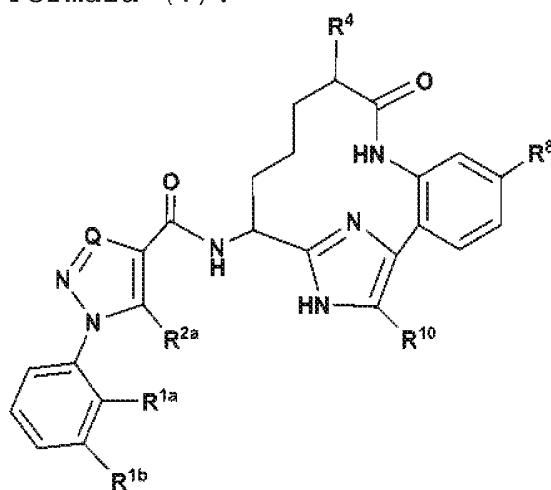
R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, e butilo;

R<sup>5</sup> é H;

R<sup>8</sup> é NHC(O)O-C<sub>1-4</sub> alquilo; e

R<sup>10</sup> é selecionado a partir de H e CN.

Num sexto aspecto, a presente invenção proporciona compostos da Fórmula (V):



(V)

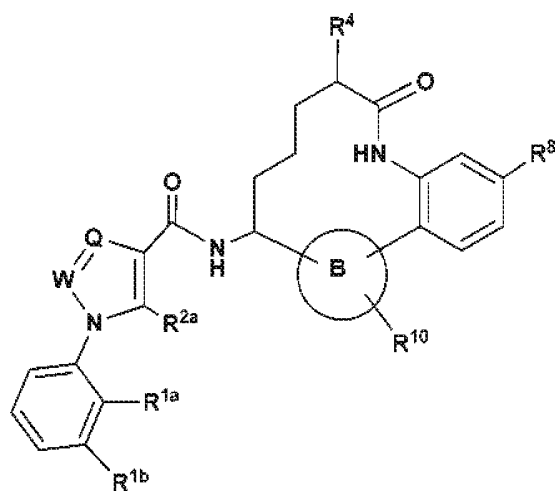
ou esteroisômeros, tautômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do quinto aspecto, em que:

R<sup>1a</sup> é selecionado a partir de H e F;

R<sup>1b</sup> é Cl; e

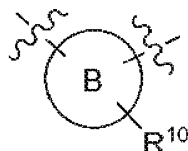
R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, etilo, e isopropilo.

Num sétimo aspecto, A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (VI):

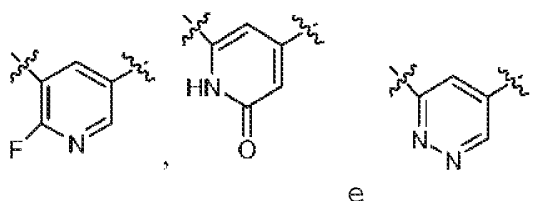
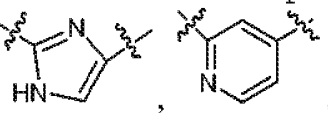


(VI)

ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, dentro do âmbito do quarto aspecto, em que;



é selecionado independentemente a partir de



e

W é selecionado a partir de N e CH;

Q é selecionado a partir de N e CH;

R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de F e Cl;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, e etilo; e

R<sup>8</sup> é NHC(O)OMe.

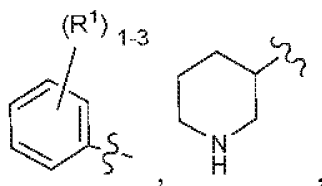
Numa forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I) ou (II), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente

aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que:

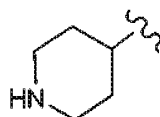
o anel A é selecionado a partir de piperidina e fenilo opcionalmente substituído com  $R^1$ ;

$R^1$  é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogéneo, haloalquilo,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  alquil),  $\text{C}_{1-6}$  alquilo, OH, OMe, e CN.

Noutra forma de realização, o anel A é selecionado a partir de

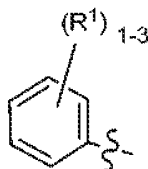


e

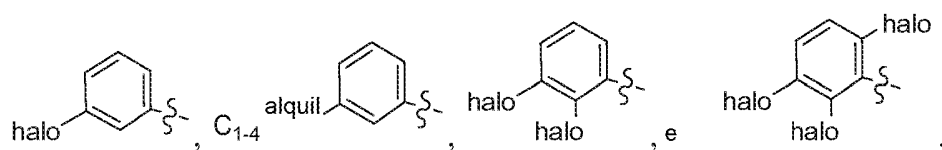


em que  $R^1$  é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogéneo, e  $\text{C}_{1-6}$  alquilo.

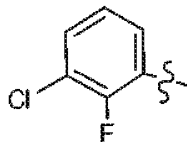
Noutra forma de realização, o anel A é



e é selecionado a partir de



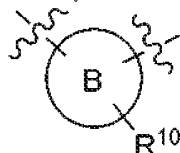
Noutra forma de realização, o anel A é



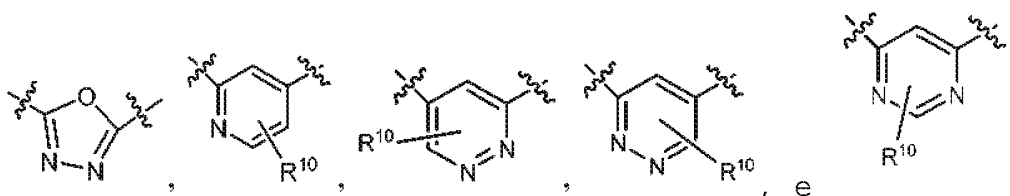
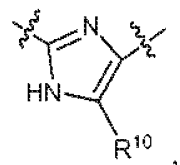
Ainda noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I), (II), ou (III), ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacologicamente

aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que o anel B é selecionado a partir de imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona, e fenilo.

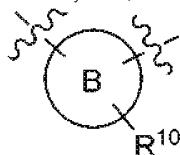
Noutra forma de realização,



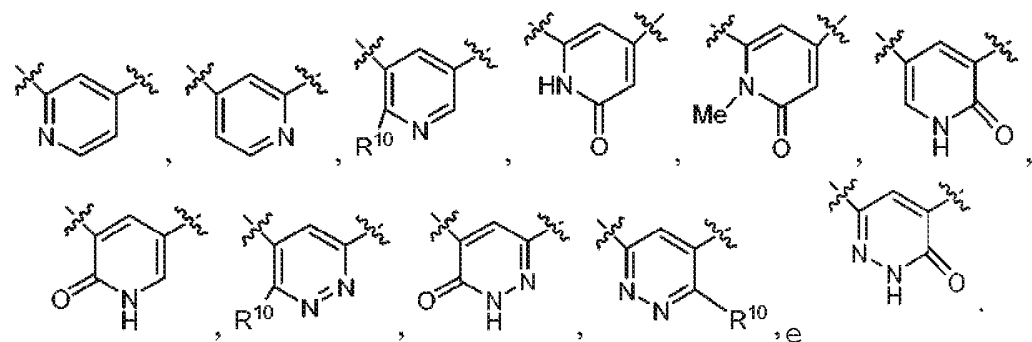
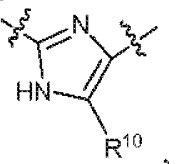
é selecionado a partir de



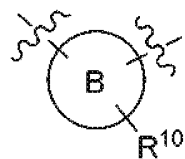
Noutra forma de realização,



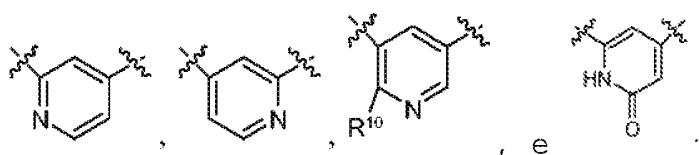
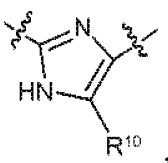
é selecionado a partir de



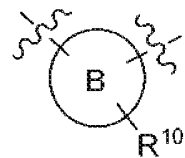
Noutra forma de realização,



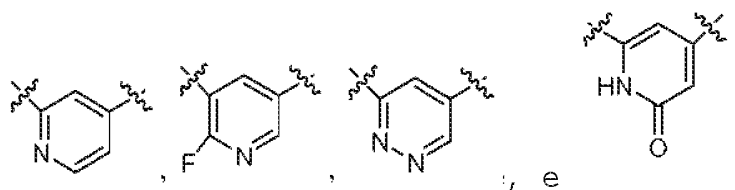
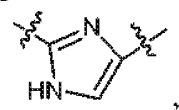
é selecionado a partir de



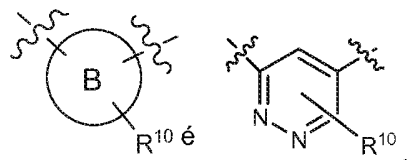
Ainda noutra forma de realização,



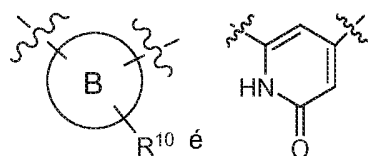
é selecionado a partir de



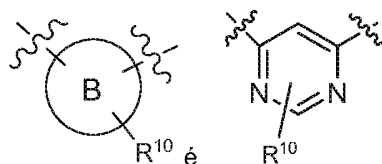
Noutra forma de realização,



Noutra forma de realização,

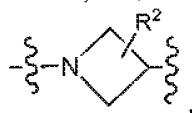


Noutra forma de realização,



Noutra forma de realização, o anel C é um heterociclo de 4 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NR<sup>9</sup>, S(O)<sub>p</sub>, e O.

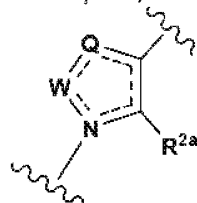
Noutra forma de realização, o anel C é



em que o azoto no anel de azetidina é unido ao anel A.

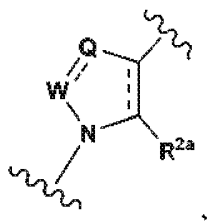
Noutra forma de realização, o anel C é um heterociclo de 5 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NR<sup>9</sup>, S(O)<sub>p</sub>, e O.

Noutra forma de realização, o anel C é



em que W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de C, N, O, e S, pelo qual o carbono é tetavalente, o azoto é trivalente, e o enxofre e o oxigénio são divalentes; e ----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

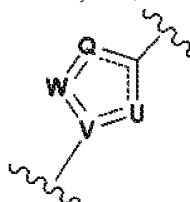
Noutra forma de realização, o anel C é



em que W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N,  $\text{NR}^9$ ,  $\text{CR}^2$ , e  $\text{CHR}^2$ ;

Noutra forma de realização, o anel C é um heterociclo de 5 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N,  $\text{NR}^9$ ,  $\text{S}(\text{O})_p$ , e O.

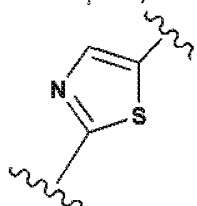
Noutra forma de realização, o anel C é



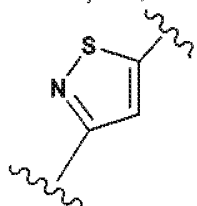
em que U, V, W, e Q são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C, N, O, e S, pelo qual o carbono é tetavalente, o azoto é trivalente, e o enxofre e o oxigénio são divalentes; e ----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

Em outro em que U, V, W, e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N,  $\text{NR}^9$ , S, O, C,  $\text{CR}^2$ , e  $\text{CHR}^2$ .

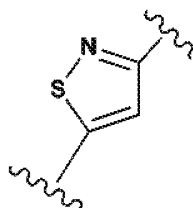
Noutra forma de realização, o anel C é



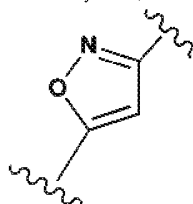
Noutra forma de realização, o anel C é



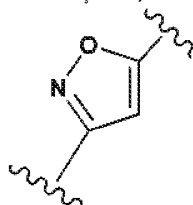
Noutra forma de realização, o anel C é



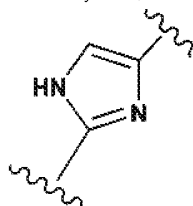
Noutra forma de realização, o anel C é



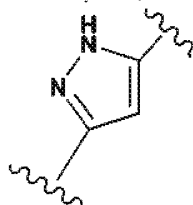
Noutra forma de realização, o anel C é



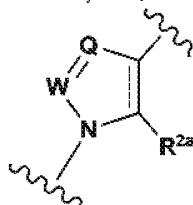
Noutra forma de realização, o anel C é



Noutra forma de realização, o anel C é



Noutra forma de realização, o anel C é

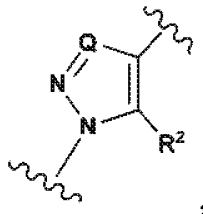


em que W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N,  $\text{NR}^9$ ,  $\text{CR}^2$ , e  $\text{CHR}^2$ ;

$\text{R}^{2a}$  é selecionado a partir de H, =O, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,

halogéneo, e  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente substituído com OH.

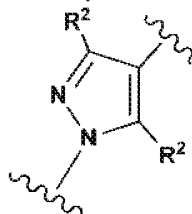
Noutra forma de realização, o anel C é



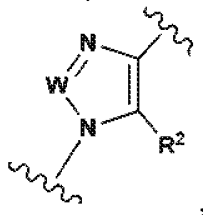
em que é C selecionado a partir de N e  $CR^2$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de H,  $NH_2$ , e  $C_{1-4}$  alquilo substituído com OH.

Noutra forma de realização, o anel C é

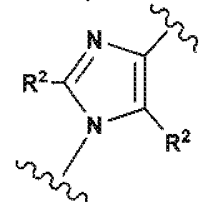


Noutra forma de realização, o anel C é

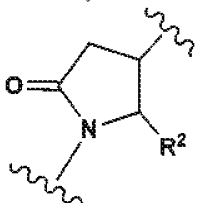


W é selecionado a partir de N e  $CR^2$ .

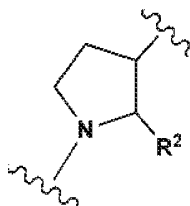
Noutra forma de realização, o anel C é



Noutra forma de realização, o anel C é

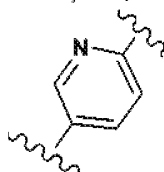


Noutra forma de realização, o anel C é



Noutra forma de realização, o anel C é um heterociclo de 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados partir de N,  $\text{NR}^9$ ,  $\text{S}(\text{O})_p$ , e O.

Noutra forma de realização, o anel C é



Noutra forma de realização,  $\text{X}^1$  é selecionado a partir de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$ , e  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ .

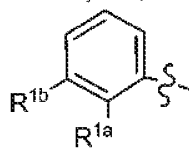
Noutra forma de realização,  $\text{X}^1$  é selecionado a partir de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , e  $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$ .

Noutra forma de realização,  $\text{X}^1$  é selecionado a partir de  $-\text{CH}_2-$  e  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

Noutra forma de realização,  $\text{X}^1$  é  $-\text{CH}_2-$ .

Noutra forma de realização,  $\text{R}^1$  é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H e halogéneo.

Noutra forma de realização, o anel A é



em que  $\text{R}^{1a}$  e  $\text{R}^{1b}$  são cada um independentemente selecionados a partir de H e halogéneo.

Noutra forma de realização,  $\text{R}^{1a}$  é selecionado a partir de H, F e Cl.

Noutra forma de realização,  $\text{R}^{1a}$  é selecionado a partir de H e F.

Noutra forma de realização,  $\text{R}^{1a}$  é F e  $\text{R}^{1b}$  é Cl.

Noutra forma de realização,  $\text{R}^3$  é selecionado a partir de H, e  $\text{C}_{1-4}$  alquilo.

Noutra forma de realização,  $R^3$  é H.

Noutra forma de realização,  $R^4$  é selecionado a partir de H,  $C_{1-4}$  alquilo, e hidroxilo.

Noutra forma de realização,  $R^4$  é selecionado a partir de H e  $C_{1-4}$  alquilo.

Noutra forma de realização,  $R^4$  é selecionado a partir de H e metilo, etilo, isopropilo, e  $C_{3-6}$  cicloalquilo.

Noutra forma de realização,  $R^5$  é selecionado a partir de H e  $C_{1-4}$  alquilo.

Noutra forma de realização,  $R^5$  é selecionado a partir de H e metilo.

Noutra forma de realização,  $R^6$  é selecionado a partir de H, halogéneo,  $C(O)OH$ , e  $C(O)O(C_{1-4}$  alquilo).

Noutra forma de realização,  $R^7$  é selecionado a partir de H,  $C_{1-4}$  alquilo, e  $CF_3$ .

Noutra forma de realização,  $R^6$  e  $R^7$  são tomados juntamente para ser =O.

Noutra forma de realização,  $R^8$  é selecionado a partir de H, halogéneo,  $NHC(O)O-C_{1-4}$  alquilo, CN, OH,  $O-C_{1-4}$  alquilo;  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$  alquil),  $NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NHCO(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$  alquil),  $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$  alquil) $O(C_{1-4}$  alquil),  $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-NHCO_2CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-NHC(O)NH(C_{1-4}$  alquil),  $-NHC(O)N(C_{1-4}$  alquil) $_2$ ,  $NHC(O)NH(C_{1-4}$  alquil) $N[heterociclo\ de\ 5\ a\ 6\ membros]$ ,  $-NHSO_2(C_{1-4}$  alquil),  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$  alquil), e  $-CON(C_{1-4}$  alquil) $_2$ , e  $-CH_2CONH_2$ .

Noutra forma de realização,  $R^8$  é selecionado a partir de H, halogéneo,  $NHC(O)O-C_{1-4}$  alquilo,  $NHC(O)(CH_2)_2OMe$ , CN, OH, e  $O-C_{1-4}$  alquilo.

Noutra forma de realização,  $R^8$  é  $NHC(O)O-C_{1-4}$  alquilo.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I), ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos

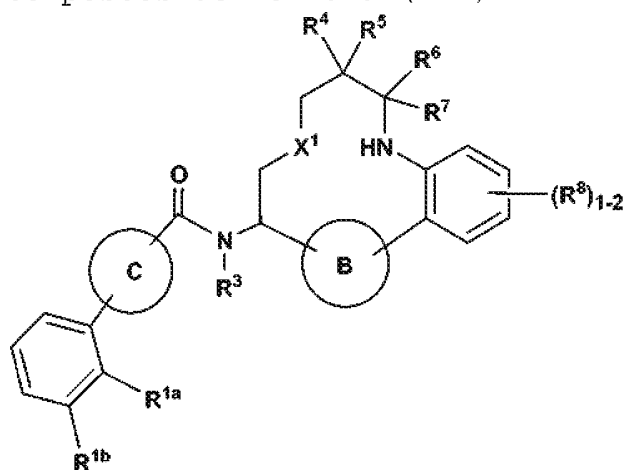
dos mesmos, em que:

o anel A é arilo de 6 membros ou piperidina, as ditas frações são opcionalmente substituídas com  $R^1$ ;

o anel B é selecionado a partir de imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona e pirimidina, as ditas frações são opcionalmente substituídas com  $R^{10}$ ; e

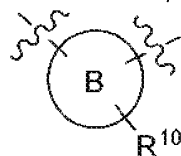
o anel C é selecionado a partir de imidazol, pirazol, pirrol, e triazol, as ditas frações são opcionalmente substituídas com  $R^2$ .

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (VII)

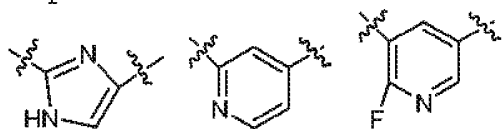


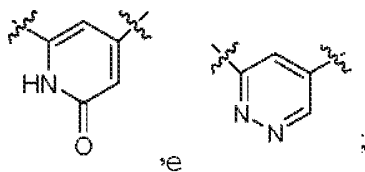
(VII)

ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que:

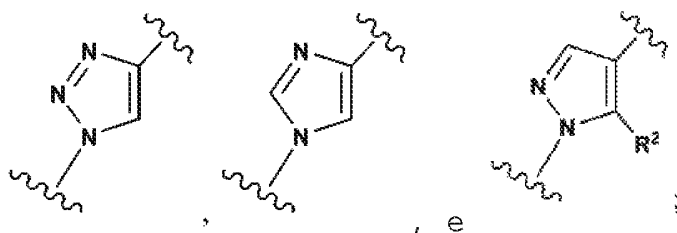


é selecionado a partir de





o anel C é



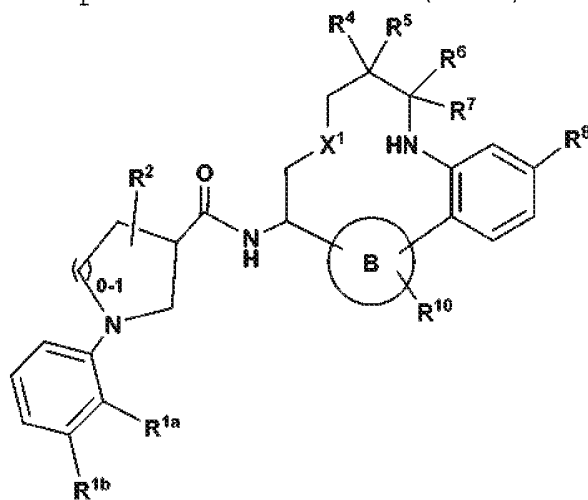
$R^2$  é selecionado a partir de H e  $NH_2$ ; e

$R^4$  é selecionado a partir de H, metilo, e etilo; e

$R^6$  e  $R^7$  juntamente são =O; e

$R^8$  é  $NHC(O)O-C_{1-4}$  alquilo.

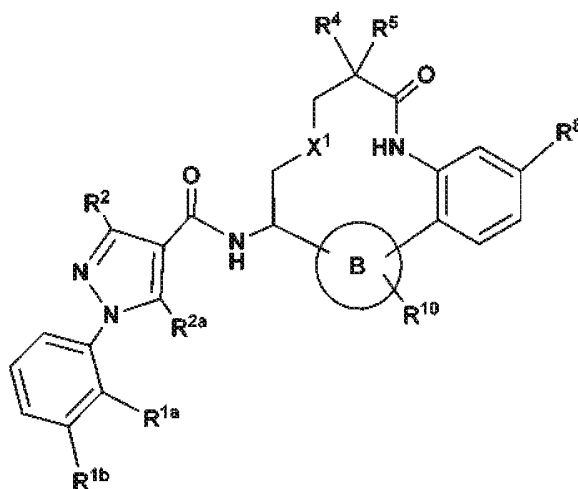
Noutra forma de realização, A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (VIII):



(VIII)

ou estereoisómeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que as variáveis têm os significados conforme definido na Fórmula (VII).

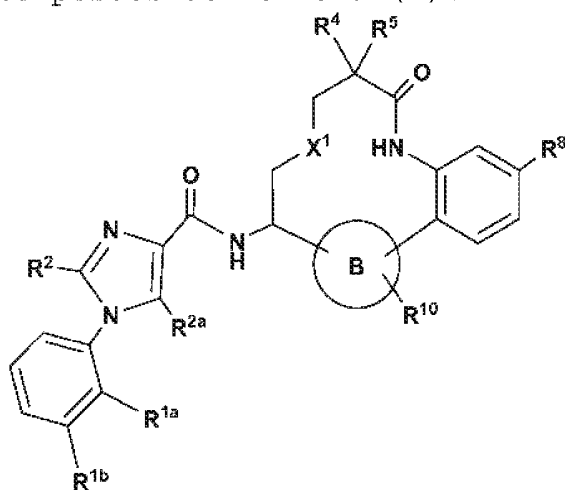
Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (IX):



(IX)

ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que as variáveis têm os significados conforme definido na Fórmula (VII).

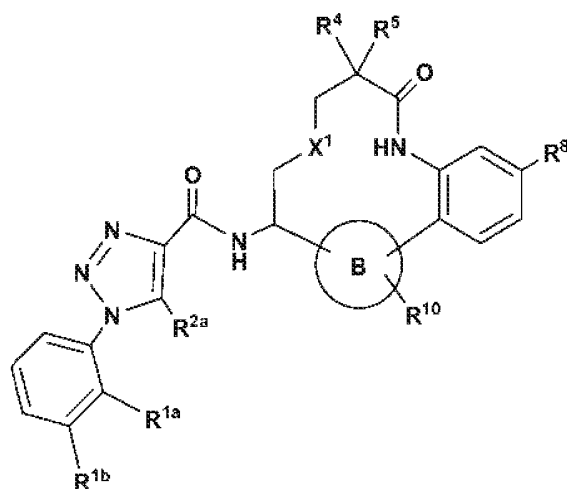
Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (X):



(X)

ou estereoisómeros, tautómeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que as variáveis têm os significados conforme definido na Fórmula (VII).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula (XI):



(XI)

ou esteroisomeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos, em que as variáveis têm os significados conforme definido na Fórmula (VII).

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona um composto selecionados a partir de um subconjunto de lista de compostos exemplificados no presente pedido.

Noutra forma de realização, os compostos da presente invenção têm valores de  $K_i$  do fator XIa  $\leq 10 \mu\text{M}$ .

Noutra forma de realização, os compostos da presente invenção têm valores de  $K_i$  do fator XIa  $\leq 1 \mu\text{M}$ .

Noutra forma de realização, os compostos da presente invenção têm valores de  $K_i$  do fator XIa  $\leq 0,5 \mu\text{M}$ .

Noutra forma de realização, os compostos da presente invenção têm valores de  $K_i$  do fator XIa  $\leq 0,1 \mu\text{M}$ .

## II. OUTRAS FORMAS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição que compreende pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisómero, um tautómero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisómero,

um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, do mesmo.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica, que compreende: um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisómero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto da presente invenção.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um intermediário para a preparação de um composto da presente invenção.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo adicionalmente agente(s) terapêutico(s) adicional(is). Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica, em que os agentes terapêuticos adicionais são um agente antiplaquetário ou uma combinação dos mesmos. Preferentemente, os agentes antiplaquetários são clopidogrel e/ou aspirina, ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção ou um estereoisómero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, para utilização em terapêutica.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção ou um estereoisómero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, para utilização em terapêutica para o tratamento e/ou a profilaxia de um distúrbio tromboembólico.

Noutra forma de realização, a presente invenção

também proporciona a utilização de um composto da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de um distúrbio tromboembólico.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um primeiro e um segundo agente terapêutico, para utilização no tratamento e/ou na profilaxia de um distúrbio tromboembólico, em que o primeiro agente terapêutico é um composto da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, e o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente selecionado a partir de um segundo inibidor do fator Xa, um agente anti-coagulante, um agente antiplaquetário, um agente de inibição de trombina, um agente trombolítico, e um agente fibrinolítico. Preferentemente, o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente selecionado a partir de warfarina, heparina não fracionada, heparina de baixa massa molecular, pentassacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, desulfatohirudina, ativador de plasminogénio tecidual, ativador de plasminogénio tecidual modificado, anistreplase, uroquinase, e estreptoquinase. Preferentemente, o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente antiplaquetário. Preferentemente, os agentes antiplaquetários são clopidogrel e/ou aspirina, ou uma combinação dos mesmos.

O distúrbio tromboembólico inclui distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, distúrbios tromboembólicos cerebrovasculares arteriais, e distúrbios tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Exemplos do

distúrbio tromboembólico incluem, mas não são limitados a, angina instável, uma síndrome coronária aguda, fibrilação auricular, primeiro enfarte do miocárdio, enfarte do miocárdio recorrente, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, para utilização no tratamento e/ou na profilaxia de um distúrbio inflamatório. Exemplos do distúrbio inflamatório incluem, mas não são limitados a, sepse, síndrome de dificuldade respiratória aguda, e síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente(s) terapêutico(s) adicional(is) para utilização simultânea, separada ou sequencial em terapêutica.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente(s) terapêutico(s) adicional(is) para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio tromboembólico.

A presente invenção pode ser realizada em outras formas específicas sem se afastar dos atributos essenciais da mesma. Esta invenção abrange a totalidades das combinações de aspectos preferidos da invenção destacada no presente documento. É entendido que toda e qualquer forma

de realização da presente invenção pode ser tomada juntamente com qualquer outra forma de realização ou formas de realização para descrever formas de realização adicionais. Também é entendido que cada elemento individual das formas de realização é sua própria forma de realização independente. Adicionalmente, qualquer elemento de uma forma de realização destina-se a ser combinado com todo e qualquer outros elementos de qualquer forma de realização para descrever uma forma de realização adicional.

### III. QUÍMICA

Ao longo da memória descritiva e as reivindicações em anexo, uma determinada fórmula ou nome químico deve abranger todos os estereoisômeros e isômeros óticos e racematos do mesmo, em que tais isômeros existem. A menos que seja indicado de outro modo, Todas as formas quirais (enantiomérica e diastereomérica) e racêmicas estão dentro do âmbito da invenção. Muitos isômeros geométricos de duplas ligações C=C, duplas ligações C=N, sistemas de anéis, e semelhantes também podem estar presentes nos compostos, e a totalidade de tais isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Os isômeros geométricos *cis* e *trans* (ou E e Z-) dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. As formas opticamente ativas podem ser preparadas por resolução de formas racêmicas ou por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Todos os processos utilizados para preparar compostos da presente invenção e os intermediários produzidos no mesmo são considerados parte da presente invenção. Quando são preparados produtos enantioméricos ou diastereoméricos, podem ser separados por meio de métodos convencionais, por exemplo, por meio de cromatografia ou cristalização fracionada. Dependendo das condições do processo, os

produtos finais da presente invenção são obtidos em forma livre (neutra) ou salina. Tanto a forma livre como os sais destes produtos finais estão dentro do âmbito da invenção. Se assim for desejado, uma forma de um composto pode ser convertida na outra forma. Uma base ou ácido livre pode ser convertido em um sal; Um sal pode ser convertido no composto livre ou outro sal; Uma mistura de compostos isoméricos da presente invenção pode ser separada nos isômeros individuais. Compostos da presente invenção, forma livre e sais dos mesmos, podem existir em múltiplas formas tautoméricas, em que os átomos de hidrogénio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente reorganizadas. Deve ser entendido que a totalidade das formas tautoméricas, na medida em que possam existir, estão incluídas na invenção.

O termo "estereoisómero" refere-se a isômeros de constituição idêntica que diferem na disposição de seus átomos no espaço. Enantiômeros e diastereómeros são exemplos de estereoisômeros. O termo "enantiômero" refere-se a um par de espécies moleculares que são imagens de espelho umas das outras e não são superponíveis. O termo "diastereómero" refere-se a estereoisômeros que não são imagens de espelho. O termo "racemato" ou "mistura racémica" refere-se a uma composição composta por quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas, em que a composição é desprovida de atividade ótica.

Os símbolos "R" e "S" representam a configuração de substituintes em torno de um átomo de carbono quiral. Os descritores isoméricos "R" e "S" são utilizados como descritos no presente documento para indicar a(s) configuração (ções) de átomos em relação a uma molécula do núcleo e destinam-se a ser utilizados conforme definido na literatura (Recomendações IUPAC 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

O termo "quiral" refere-se à característica estrutural de uma molécula que torna impossível sobrepor-se à sua imagem de espelho. O termo "homoquiral" refere-se a um estado de pureza enantiomérica. O termo "atividade ótica" refere-se ao grau em que uma molécula homoquiral ou mistura não racémica de moléculas quirais gira um plano de luz polarizada.

Conforme é utilizado no presente documento, o termo "alquilo" ou "alquilenos" pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático tanto de cadeia linear como ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> alquilo" ou "C<sub>1-10</sub> alquilo" (ou alquilenos), pretende incluir grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, e C<sub>10</sub> alquilo. Adicionalmente, por exemplo, "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquilo" ou "C<sub>1-6</sub> alquilo" denota alquilo tendo de 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquilo pode ser substituído ou não substituído com pelo menos um hidrogénio sendo substituído por outro grupo químico. Grupos alquilo de exemplo incluem, mas não são limitados a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por exemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por exemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), e pentilo (por exemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Quando é utilizado "C<sub>0</sub> alquilo" ou "C<sub>0</sub> alquilenos", pretende denotar uma ligação direta.

"Alquenilo" ou "alquilenos" pretende incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono e um ou mais, preferentemente de um a dois, duplas ligações carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> alquenilo" ou "C<sub>2-6</sub> alquenilo" (ou alquilenos), pretende incluir grupos C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, e C<sub>6</sub> alquenilo. Exemplos de alquenilo incluem, mas não são limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo,

2-metil-2-propenilo, e 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" ou "alquinileno" pretende incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada tendo um ou mais, preferentemente de um a três, triplas ligações carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> alquinilo" ou "C<sub>2-6</sub> alquinilo" (ou alquinileno), pretende incluir grupos C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, e C<sub>6</sub> alquinilo; tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, e hexinilo.

O termo "alcoxi" ou "alquiloxi" refere-se a um grupo -O-alquilo. "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alcoxi" ou "C<sub>1-6</sub> alcoxi" (ou alquiloxi), pretende incluir grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, e C<sub>6</sub> alcoxi. Grupos alcoxi de exemplo incluem, mas não são limitados a, metoxi, etoxi, propoxi (por exemplo, n-propoxi e isopropoxi), e t-butoxi. De forma semelhante, "alquiltio" ou "tioalcoxi" representa a um grupo alquilo como definido anteriormente com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre; por exemplo, metil-S- e etil-S-.

"Halo" ou "halogéneo" inclui flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), e iodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático tanto de cadeia linear como ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono, substituído com 1 ou mais halogéneos. Exemplos de haloalquilo incluem, mas não são limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, e heptacloropropilo. Exemplos de haloalquilo também incluem "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático tanto de cadeia linear como ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono, substituído com 1 ou mais átomos de flúor.

"Haloalcoxi" ou "haloalquiloxi" representa a um grupo haloalquilo como definido anteriormente com o número

indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigénio. Por exemplo, "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> haloalcoxi" ou "C<sub>1-6</sub> haloalcoxi", pretende incluir grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, e C<sub>6</sub> haloalcoxi. Exemplos de haloalcoxi incluem, mas não são limitados a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, e pentafluorotoxi. De forma semelhante, "haloalquiltio" ou "tiohaloalcoxi" representa a um grupo haloalquilo como definido anteriormente com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre; por exemplo trifluorometil-S-, e pentafluoroetil-S-.

O termo "carboxi" refere-se ao grupo -C(=O)OH.

O termo "alcoxicarbonilo" refere-se ao grupo -C(=O)OR<sup>w</sup> onde R<sup>w</sup> é um alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo ou cicloalquilo substituído.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos alquilo ciclizados, incluindo sistemas de anéis mono, bi ou policíclicos. "C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> cicloalquilo" ou "C<sub>3-7</sub> cicloalquilo" pretende incluir grupos C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, e C<sub>7</sub> cicloalquilo. Grupos cicloalquilo de exemplo incluem, mas não são limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, e norbornilo. Os grupos cicloalquilo ramificados tais como 1-metilciclopropilo e 2-metilciclopropilo estão incluídos na definição de "cicloalquilo".

Conforme é utilizado no presente documento, "carbociclo" ou "resíduo carbocíclico" pretende significar qualquer anel monocíclico ou bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 membros ou bicíclico ou tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 membros estável, qualquer um dos quais pode ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não são limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano,

[4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracênio, e tetrahidronaftilo (tetralina). Conforme é mostrado acima, os anéis em ponte também estão incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2.2.2]biciclooctano). Os carbociclos preferidos, a menos que seja especificado de outro modo, são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, e indanilo. Quando é utilizado o termo "carbociclo", pretende incluir "arilo". Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. As pontes preferidas são de um ou dois átomos de carbono. Note-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes recitados para o anel também podem estar presentes na ponte.

Conforme é utilizado no presente documento, O termo "carbociclo bicíclico" ou "grupo carbocíclico bicíclico" pretende significar um sistema de anel carbocíclico estável de 9 ou 10 membros que contém dois anéis fundidos e consiste em átomos de carbono. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel benzo fundido a um segundo anel; e o segundo anel é um anel de carbono de 5 ou 6 membros que está saturado, parcialmente insaturado, ou insaturado. O grupo carbocíclico bicíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer átomo de carbono que resulte numa estrutura estável. O grupo carbocíclico bicíclico descrito no presente documento pode ser substituído em qualquer carbono se o composto resultante for estável. Exemplos de um grupo carbocíclico bicíclico são, mas não se limitam a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

Grupos "arilo" referem-se a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos, incluindo, por exemplo, fenilo, naftilo, e fenantranilo. As frações arilo são bem

conhecidas e descritas, por exemplo, em Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1997). "C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> arilo" ou "C<sub>6-10</sub> arilo" refere-se a fenilo e naftilo. A menos que seja especificado de outro modo, "arilo", "C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> arilo" ou "C<sub>6-10</sub> arilo" ou "resíduo aromático" pode ser não substituído ou substituído com 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, e CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

O termo "arilalquilo" refere-se a um arilalquilo ligado através de uma ligação de oxigénio (-O-arilalquilo).

O termo "benzilo", conforme é utilizado no presente documento, refere-se a um grupo metilo em que um dos átomos de hidrogénio é substituído por um grupo fenilo, em que o dito grupo fenilo pode opcionalmente ser substituído com de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, e CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Conforme é utilizado no presente documento, o termo "heterociclo" ou "grupo heterocíclico" pretende significar um anel monocíclico ou bicíclico de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros estável que é saturado, parcialmente insaturado, ou totalmente insaturado, e que contém átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S; e incluindo qualquer grupo policíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos definidos anteriormente é fundido a um anel de benzeno. Os heteroátomos de azoto e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N→O e S(O)<sub>p</sub>, em que p é 0, 1 ou 2). O átomo de azoto pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se for definido). O anel heterocíclico pode

ser unido ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte numa estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos no presente documento podem ser substituídos no carbono ou num átomo de azoto se o composto resultante for estável. Um azoto no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então esses heteroátomos não sejam adjacentes um ao outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja mais de 1. Quando é utilizado o termo "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Exemplos de heterociclos incluem, mas não são limitados a, acridinilo, azetidínilo, azocínilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolínilo, crománilo, croménilo, cinolínilo, decahidroquinolínilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazínilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridínilo, indolenilo, indolínilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocrománilo, isoindazolilo, isoindolínilo, isoindolilo, isoquinolínilo, isotiazolilo, isotiazolopiridínilo, isoxazolilo, isoxazolopiridínilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridínilo, octahidroisoquinolínilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxazolopiridínilo, oxazolidínilperimidínilo, oxindolilo, pirimidínilo, fenantridínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidínilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridínilo, purínilo, piranilo, pirazinilo,

pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetraidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, e xantenilo. Também estão incluídos os compostos de anel e espiro fundidos contendo, por exemplo, os heterociclos anteriores.

Exemplos de heterociclos de 5 a 10 membros incluem, mas não são limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetraidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, e pirazolopiridinilo.

Exemplos de heterociclos de 5 a 6 membros incluem, mas não são limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo,

piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetraidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, e triazolilo. Também estão incluídos os compostos de anel e espiro fundidos contendo, por exemplo, os heterociclos anteriores.

Conforme é utilizado no presente documento, O termo "heterociclo bicíclico" ou "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar um sistema de anel heterocíclico estável de 9 ou 10 membros que contém dois anéis fundidos e consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel aromático monocíclico de 5 ou 6 membros compreendendo um anel heteroarilo de 5 membros, um anel de heteroarilo de 6 membros ou um anel de benzo, cada um fundido com um segundo anel. O segundo anel é um anel monocíclico de 5 ou 6 membros que está saturado, parcialmente insaturado, ou insaturado, e compreende um heterociclo de 5 membros, um heterociclo de 6 membros ou um carbociclo (desde que o primeiro anel não seja benzo quando o segundo anel é um carbociclo).

O grupo heterocíclico bicíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte numa estrutura estável. O grupo heterocíclico bicíclico descrito no presente documento pode ser substituído no carbono ou num átomo de azoto se o composto resultante for estável. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então esses heteroátomos não sejam adjacentes um ao outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja mais de 1. Exemplos de um grupo heterocíclico bicíclico são, mas não se limitam a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo,

indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, e 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Conforme é utilizado no presente documento, O termo "grupo heterocíclico aromático" ou "heteroarilo" pretende significar hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos e policíclicos estáveis que incluem pelo menos um membro de anel de heteroátomo tal como enxofre, oxigênio, ou azoto. Grupos heteroarilo incluem, sem limitação, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, e benzodioxano. Os grupos heteroarilo são substituídos ou não substituídos. O átomo de azoto é substituído ou não substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se for definido). Os heteroátomos de azoto e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N=O e S(O)<sub>p</sub>, em que p é 0, 1 ou 2).

Os anéis em ponte também estão incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O, N, ou S) unem dois átomos de azoto ou carbono não adjacentes. Exemplos de anéis em ponte incluem, mas não são limitados a, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de azoto, dois átomos de azoto, e um grupo carbono-azoto. Note-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes recitados para o anel também podem estar presentes na ponte.

O termo "contração" é utilizado para representar uma espécie carregada negativamente, como cloreto, brometo,

hidróxido, acetato, e sulfato.

Quando um anel pontilhado é utilizado dentro de uma estrutura de anel, isto indica que a estrutura do anel pode estar saturada, parcialmente saturada ou não saturada.

Conforme é referido no presente documento, O termo "substituído" significa que pelo menos um átomo de hidrogénio é substituído com um grupo não hidrogénio, desde que as valências normais sejam mantidas e que a substituição resulte num composto estável. Quando um substituinte é ceto (isto é,  $=O$ ), então 2 hidrogénios no átomo são substituídos. Os substituintes ceto não estão presentes nas frações aromáticas. Quando um sistemas de anéis (por exemplo, carbocíclico ou heterocíclico) é referido como sendo substituído com um grupo carbonilo ou uma ligação dupla, pretende-se que o grupo carbonilo ou a ligação dupla sejam parte (isto é, dentro) do anel. Duplas ligações de anel, conforme é utilizado no presente documento, são duplas ligações que são formadas entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo,  $C=C$ ,  $C=N$ , ou  $N=N$ ).

Nos casos em que são átomos de azoto (por exemplo, aminas) nos compostos da presente invenção, estes podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente oxidante (por exemplo, MCPBA e/ou peróxidos de hidrogénio) para proporcionar outros compostos desta invenção. Assim, os átomos de azoto mostrados e reivindicados são considerados que cobrem tanto o azoto mostrado como seu derivado N-óxido ( $N=O$ ).

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Assim, por exemplo, Se um grupo for mostrado que é substituído por 0-3 grupos R, então o dito grupo pode opcionalmente ser substituído com até três grupos R, e em cada ocorrência R é selecionado independentemente da definição de R. Além disso,

combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultam em compostos estáveis.

Quando uma ligação a um substituinte é mostrada para cruzar uma ligação que liga dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte está listado sem indicar o átomo em que tal substituinte está ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado através de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultam em compostos estáveis.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregue no presente documento para fazer referência aqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas farmacêuticas que são, dentro do âmbito do bom julgamento médico, adequados para a utilização em contacto com os tecidos seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, e/ou outro problema ou complicação, comensurável com uma razão de risco-benefício razoável.

Conforme é utilizado no presente documento, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos divulgados em que o composto parental é modificado através da preparação de sais de ácidos ou de bases do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácidos minerais ou orgânicos de grupos básicos tais como aminas; e sais alcalinos ou orgânicos de grupos ácidos tais como ácidos carboxílicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónio quaternário do composto parental formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados a partir de sais inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, e

nítrico; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, lático, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, e isetiônico.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma fração básica ou ácida, através de métodos químicos convencionais. No geral, tais sais podem ser preparados através da reação das formas ácidas ou básicas livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são preferidos. As listas dos sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edição, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

A presente invenção pretende incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. Por meio de exemplo geral e sem limitação, os isótopos de hidrogénio incluem deutério e trítio. Os isótopos de carbono incluem  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ . Os compostos marcados isotopicamente da invenção podem geralmente ser preparados por meio de técnicas convencionais conhecidas pelos peritos na especialidade ou por processos análogos aos descritos no presente documento, utilizando um reagente isotopicamente marcado apropriado em lugar do reagente não marcado empregue de outro modo. Tais compostos têm uma variedade de utilizações potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação da capacidade de um composto farmacêutico potencial para se

ligar a proteínas ou recetores alvo, Ou para compostos de imagem desta invenção ligados a recetores biológicos *in vivo* ou *in vitro*.

"Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação, e formulação num agente terapêutico eficaz. É preferido que os compostos da presente invenção não contenham um N-halo,  $S(O)_2H$ , ou grupo  $S(O)H$ .

O termo "solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente, seja orgânico ou inorgânico. A associação física inclui ponte de hidrogénio. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na estrutura de cristal do sólido cristalino. As moléculas solventes no solvato podem estar presentes numa disposição regular e/ou numa disposição não ordenada. O solvato pode compreender uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica das moléculas de solvente. "Solvato" abrange tanto solvatos isoláveis como em solução de fase. Solvatos exemplares incluem, mas não são limitados a, hidratos, etanolatos, metanolatos, e isopropanolatos. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

Abreviaturas conforme utilizadas no presente documento, são definidas como se segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "°C" para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "ml" para mililitro ou mililitros, "µl" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol ou milimoles, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tempo de retenção,

"atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "sat" ou "saturado" para saturado, "MW" para massa molecular, "pf" para ponto de fusão, "ee" para excesso enantiomérico, "MS" ou "Mass Spec" para espectrometria de massas, "ESI" para espectroscopia de massa por ionização de eletropulverização, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LCMS" para espectrometria de massas por cromatografia líquida, "HPLC" para cromatografia líquida de alta pressão, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efeito Overhauser nuclear, "<sup>1</sup>H" para próton, "δ" para delta, "s" para singleto, "d" para duplete, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multiplete, "l" para largo, "Hz" para hertz, e "α", "β", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímicas familiares para o perito na especialidade.

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Me                | Metilo                 |
| Et                | Etilo                  |
| Pr                | Propilo                |
| i-Pr              | Isopropilo             |
| Bu                | Butilo                 |
| i-Bu              | Isobutilo              |
| t-Bu              | terc-butilo            |
| Ph                | Fenilo                 |
| Bn                | Benzilo                |
| Boc               | terc-butiloxicarbonilo |
| AcOH ou HOAc      | ácido acético          |
| AlCl <sub>3</sub> | cloreto de alumínio    |
| AIBN              | Azobisisobutironitrilo |
| Me                | Metilo                 |
| Et                | Etilo                  |
| Pr                | Propilo                |

|                                 |                                                                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <i>i</i> -Pr                    | Isopropilo                                                                        |
| Bu                              | Butilo                                                                            |
| <i>i</i> -Bu                    | Isobutilo                                                                         |
| <i>t</i> -Bu                    | <i>terc</i> -butilo                                                               |
| Ph                              | Fenilo                                                                            |
| Bn                              | Benzilo                                                                           |
| Boc                             | <i>terc</i> -butiloxicarbonilo                                                    |
| AcOH ou HOAc                    | ácido acético                                                                     |
| AlCl <sub>3</sub>               | cloreto de alumínio                                                               |
| AIBN                            | Azobisisobutironitrilo                                                            |
| BBR <sub>3</sub>                | tribrometo de boro                                                                |
| BCl <sub>3</sub>                | tricloreto de boro                                                                |
| BEMP                            | 2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina |
| reagente BOP                    | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio              |
| reagente de Burgess             | 1-metoxi-N-trietilamoniossulfonil-metanimidato                                    |
| CBz                             | Carbobenziloxi                                                                    |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Diclorometano                                                                     |
| CH <sub>3</sub> CN ou ACN       | Acetonitrilo                                                                      |
| CDCl <sub>3</sub>               | deutero-clorofórmio                                                               |
| CHCl <sub>3</sub>               | Clorofórmio                                                                       |
| mCPBA ou m-CPBA                 | ácido meta-cloroperbenzoico                                                       |
| CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | carbonato de céσιο                                                                |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>            | acetato de cobre (II)                                                             |
| Cy <sub>2</sub> NMe             | N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina                                               |
| DBU                             | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                                                |
| DCE                             | 1,2 dicloroetano                                                                  |
| DCM                             | diclorometano                                                                     |
| DEA                             | dietilamina                                                                       |
| Dess-Martin                     | 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona                     |
| DIC                             | ou diisopropilcarbodiimida                                                        |

DIPCDI

DIEA, DIPEA diisopropiletilamina

ou

base de 4-dimetilaminopiridina

Hunig DMAP

DME 1,2-dimetoxietano

DMF dimetil formamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

ADNc ADN complementar

Dppp (R) - (+) -1,2-bis(difenilfosfino)propano

DuPhos (+) -1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno

EDC *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidaEDCI cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EDTA ácido etilenodiaminatetraacético

(S,S) - Trifluorometanossulfonato de (+) -1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)

Et<sub>3</sub>N ou TEA trietilamina

EtOAc acetato de etilo

Et<sub>2</sub>O éter dietílico

EtOH etanol

GMF filtro de microfibra de vidro

Grubbs (II) (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro (fenilmetileno) (triiciclohexilfosfina) ruténio

HCl ácido clorídrico

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfónico

Hex hexano

HOBt ou HOBt 1-hidroxibenzotriazol

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ácido sulfúrico

|                |                                                      |
|----------------|------------------------------------------------------|
| $K_2CO_3$      | carbonato de potássio                                |
| KOAc           | acetato de potássio                                  |
| $K_3PO_4$      | fosfato de potássio                                  |
| LAH            | hidreto de lítio e alumínio                          |
| LG             | gupo abandonante                                     |
| LiOH           | hidróxido de lítio                                   |
| MeOH           | metanol                                              |
| $MgSO_4$       | sulfato de magnésio                                  |
| MsOH ou MSA    | ácido metanossulfônico                               |
| NaCl           | cloreto de sódio                                     |
| NaH            | hidreto de sódio                                     |
| $NaHCO_3$      | bicarbonato de sódio                                 |
| $Na_2CO_3$     | carbonato de sódio                                   |
| NaOH           | hidróxido de sódio                                   |
| $Na_2SO_3$     | sulfito de sódio                                     |
| $Na_2SO_4$     | sulfato de sódio                                     |
| NBS            | N-bromosuccinimida                                   |
| NCS            | N-clorosuccinimida                                   |
| $NH_3$         | amônia                                               |
| $NH_4Cl$       | cloreto de amônio                                    |
| $NH_4OH$       | hidróxido de amônio                                  |
| OTf            | triflato ou trifluorometanossulfonato                |
| $Pd_2(dba)_3$  | tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)               |
| $Pd(OAc)_2$    | acetato de paládio(II)                               |
| $Pd\Delta C$   | paládio sobre carbono                                |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(I) |
| $Ph_3PCl_2$    | dicloreto de trifenilfosfina                         |
| PG             | grupo de proteção                                    |
| $POCl_3$       | oxicloreto de fósforo                                |
| i-PrOH         | ou isopropanol                                       |
| IPA            |                                                      |
| PS             | poliestireno                                         |
| SEM-Cl         | cloreto 2-(trimetilsilil)etoximetilo                 |

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| SiO <sub>2</sub>    | óxido de sílica                     |
| SnCl <sub>2</sub>   | cloreto de estanho (II)             |
| TBAI                | iodeto de tetra-n-butilamônio       |
| TEA                 | triethylamina                       |
| TFA                 | ácido trifluoroacético              |
| THF                 | tetrahidrofurano                    |
| TMSCHN <sub>2</sub> | trimetilsilildiazometano            |
| T3P                 | anidrido de ácido propano fosfônico |
| TRIS                | tris (hidroximetil) aminometano     |

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de uma variedade de maneiras conhecidas pelos peritos na especialidade da síntese orgânica.

#### IV. BIOLOGIA

Embora a coagulação do sangue seja essencial para a regulação da hemostasia de um organismo, ela também está envolvida em muitas condições patológicas. Na trombose, um coágulo sanguíneo, ou trombo, pode se formar e obstruir a circulação localmente, causando isquemia e danos aos órgãos. Alternativamente, num processo conhecido como embolia, o coágulo pode desalojar e posteriormente ficar preso num vaso distal, onde novamente causa isquemia e danos aos órgãos. As doenças decorrentes da formação de trombo patológico são conhecidas como distúrbios tromboembólicos e incluem síndrome coronariana aguda, angina instável, enfarte do miocárdio, trombose na cavidade do coração, acidente vascular cerebral isquêmico, trombose venosa profunda, doença arterial oclusiva periférica, ataque isquêmico transitório, e embolia pulmonar. Adicionalmente, a trombose ocorre em superfícies artificiais em contato com o sangue, incluindo cateteres, *stents*, válvulas cardíacas artificiais, e membranas de hemodiálise.

Algumas condições contribuem para o risco de desenvolver trombose. Por exemplo, alterações da parede vascular, mudanças no fluxo de sangue, e alterações na

composição do compartimento vascular. Esses fatores de risco são coletivamente conhecidos como a tríade de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5ª Edição, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006))

Os agentes antitrombóticos são frequentemente administrados a pacientes com risco de desenvolver doença tromboembólica devido à presença de um ou mais fatores de risco predisponentes da tríade de Virchow para prevenir a formação de um trombo oclusivo (prevenção primária). Por exemplo, numa configuração de cirurgia ortopédica (por exemplo, substituição de anca e joelho), um agente antitrombótico é frequentemente administrada antes de um procedimento cirúrgico. O agente antitrombótico contrabalança o estímulo protrombótico exercido por alterações do fluxo vascular (estase), lesão potencial da parede vascular cirúrgica, bem como alterações na composição do sangue devido à resposta da fase aguda relacionada à cirurgia. Outro exemplo da utilização de um agente antitrombótico para prevenção primária é a dosagem com aspirina, um inibidor de ativação de plaquetas, em pacientes com risco de desenvolvimento de doença cardiovascular trombótica. Fatores de risco bem reconhecidos nesta configuração incluem idade, gênero masculino, hipertensão, diabetes mellitus, alterações lipídicas, e obesidade.

Os agentes antitrombóticos também são indicados para prevenção secundária, após um episódio trombótico inicial. Por exemplo, pacientes com mutações no fator V (também conhecido como fator V Leiden) e fatores de risco adicionais (por exemplo, gravidez), são administrados com anticoagulantes para prevenir a recorrência de trombose venosa. Outro exemplo implica a prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com história de enfarte agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda.

Num contexto clínico, uma combinação de aspirina e clopidogrel (ou outras tienopiridinas) pode ser utilizada para evitar um segundo evento trombótico.

Agentes antitrombóticos são também indicados para tratar o estado patológico (isto é, por paragem do seu desenvolvimento) depois de já ter sido iniciado. Por exemplo, pacientes com trombose venosa profunda são tratados com anticoagulantes (isto é, heparina, varfarina, ou LMWH) para prevenir o crescimento da oclusão venosa. Ao longo do tempo, esses agentes também causam uma regressão do estado patológico porque o equilíbrio entre os fatores protrombóticos e os caminhos anticoagulantesÀprofibrinolíticos é alterado a favor deste último. Exemplos no leito vascular arterial incluem o tratamento de pacientes com enfarte agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda com aspirina e clopidogrel para prevenir um maior crescimento das oclusões vasculares e eventualmente levando a uma regressão de oclusões trombóticas.

Assim, os agentes antitrombóticos são amplamente utilizados para a prevenção primária e secundária (isto é, profilaxia ou redução do risco) de distúrbios tromboembólicos, bem como o tratamento de um processo trombótico já existente. Os fármacos que inibem a coagulação do sangue, ou anticoagulantes, são "agentes fundamentais para prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., Blood, 105:453-463 (2005)).

Uma forma alternativa de iniciação da coagulação está operativa quando o sangue é exposto a superfícies artificiais (por exemplo, durante a hemodiálise, cirurgia cardiovascular "on-pump", enxertos de vasos, sepsis bacteriana), nas superfícies celulares, recetores celulares, detritos celulares, ADN, ARN, e matrizes extracelulares. Este processo também é chamado de ativação

de contato. A absorção de superfície do fator XII leva a uma alteração conformacional na molécula do fator XII, facilitando assim a ativação de moléculas de fator XII ativadas proteolíticas (fator XIIa e fator XIIIf). O Factor XIIa (ou XIIIf) tem várias proteínas alvo, incluindo pré-caliceína plasmática e fator XI. A caliceína plasmática ativa além disso ativa o fator XII, levando a uma amplificação da ativação de contato. Alternativamente, a serina protease proilicarboxipeptidase pode ativar a caliceína plasmática complexada com kininogénio de alta massa molecular num complexo de multi-proteínas formado na superfície de células e matrizes (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)). A ativação do contato é um processo mediado na superfície responsável em parte pela regulação da trombose e inflamação, e é mediado, pelo menos em parte, por fibrinolítica, complemento, kininogénio, kinina, e outras vias humorais e celulares (para revisão, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)). A relevância biológica do sistema de ativação de contato para doenças tromboembólicas é suportada pelo fenótipo de ratinhos deficientes em fator XII. Mais especificamente, os ratinhos deficientes do fator XII foram protegidos da oclusão vascular trombótica em vários modelos de trombose, bem como modelos de AVC e o fenótipo dos ratinhos deficientes em XII era idêntico aos ratinhos deficientes em XI (Renne et al., J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513-518 (2006)). O facto de que o fator XI é a jusante do fator XIIa, combinado com o fenótipo idêntico dos ratinhos deficientes XII e XI sugerem que o sistema de ativação de contacto pode desempenhar um papel importante na ativação do fator XI *in vivo*.

O Fator XI é um zimogénio de uma serina protease tipo

tripsina e está presente no plasma a uma concentração relativamente baixa. A ativação proteolítica em uma ligação R369-1370 interna produz uma cadeia pesada (369 aminoácidos) e uma cadeia leve (238 aminoácidos). O último contém uma típica tríade catalítica de tipo tripsina (H413, D464, e S557). Acredita-se que a ativação do fator XI pela trombina ocorra em superfícies carregadas negativamente, mais provavelmente na superfície de plaquetas ativadas. As plaquetas contêm locais específicos de alta afinidade (0,8 nM) (130-500 Å<sup>2</sup>/plaquetas) para o fator XI ativado. Depois da ativação, o fator XIa permanece ligado à superfície e reconhece o fator IX como seu substrato macromolecular normal. (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000))

Além dos mecanismos de ativação de feedback descritos acima, a trombina ativa o inibidor de fibrinólise ativado por trombina (TAFI), uma carboxipeptidase plasmática que cliva os resíduos de lisina e arginina C-terminal na fibrina, reduzindo a capacidade da fibrina para aumentar a ativação de plasminogênio dependente do ativador do plasminogênio do tipo tecido (tPA). Na presença de anticorpos para FXIa, a lise de coágulo pode ocorrer mais rapidamente independentemente da concentração plasmática de TAFI. (Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001).) Assim, é esperado que os inibidores do fator XIa sejam anticoagulantes e profibrinolíticos.

Outras evidências para os efeitos anti-tromboembólicos do direcionamento fator XI são derivadas de ratinhos com deficiência no fator XI. Tem sido demonstrado que a deficiência completa fXI ratinhos protegidos a partir de trombose da artéria carótida induzida por cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>) (Rosen et al., Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)). Também, a deficiência do fator XI resgata o fenótipo letal perinatal de deficiência completa de proteína C (Chan et

al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Adicionalmente, os anticorpos bloqueadores de função de reação cruzada de babuíno contra o fator XI humanos protegem contra trombose de derivação arterial-venosa de babuíno (Gruber et al., Blood, 102:953-955 (2003)). A evidência de um efeito antitrombótico de inibidores de moléculas pequenas do fator XIa também é divulgada no pedido de patente US nº 2004-0180855 A1. Tomados conjuntamente, esses estudos sugerem que o fator de direcionamento XI reduzirá a propensão para doenças tromboticas e tromboembólicas.

A evidência genética indica que o fator XI não é necessário para a homeostase normal, o que implica um perfil de segurança superior do mecanismo do fator XI em comparação com mecanismos antitrombóticos concorrentes. Em contraste com a hemofilia A (deficiência de fator VIII) ou hemofilia B (deficiência de fator IX), as mutações do gene do fator XI que causam deficiência do fator XI (hemofilia C) resultam em apenas uma diátese de hemorragia leve a moderada, caracterizada principalmente por hemorragia pós-operatória ou pós-traumática, mas raramente por hemorragia espontânea. O sangramento pós-operatório ocorre principalmente em tecidos com altas concentrações de atividade fibrinolítica endógena (por exemplo, cavidade oral, e sistema urogenital). A maioria dos casos é fortuitamente identificada pelo prolongamento pré-operatório de aPTT (sistema intrínseco) sem antecedentes anteriores de sangramento.

O aumento da segurança da inibição de XIa como terapêutica de anticoagulação é ainda suportado pelo facto de que os ratinhos knock-out do Fator XI, que não possuem proteína XI detetável, passam por desenvolvimento normal, e têm uma vida normal. Nenhuma evidência de sangramento espontâneo foi observada. O aPTT (sistema intrínseco) é prolongado de forma dependente da dose de gene. De forma

interessante, mesmo após a estimulação severa do sistema de coagulação (transeção da cauda), o tempo de sangramento não é significativamente prolongado em comparação com os companheiros de maca de tipo selvagem e heterozigóticos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) Tomados conjuntamente, essas observações sugerem que elevados níveis de inibição do fator XIa devem ser bem tolerados. Isso contrasta com as experiências de direcionamento de genes com outros fatores de coagulação, excluindo o fator XII.

A ativação *in vivo* do fator XI pode ser determinada pela formação de complexo com um ou outro inibidor de C1 ou alfa 1 antitripsina. Num estudo de 50 pacientes com enfarte agudo do miocárdio (IAM), aproximadamente 25% dos pacientes tiveram valores acima do intervalo normal superior do ELISA complexo. Este estudo pode ser visto como evidência de que pelo menos na subpopulação de pacientes com AMI, a ativação do fator XI contribui para a formação da trombina (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Um segundo estudo estabelece uma correlação positiva entre a extensão da arteriosclerose coronária e o fator XIa no complexo com a alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). Em outro estudo, os níveis de Fator XI acima do percentil 90 em pacientes foram associados a um risco aumentado de 2,2 vezes na trombose venosa (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

A calicreína plasmática é um zimogénio de uma serina protease semelhante a tripsina e está presente no plasma a 35 a 50 µg/ml. A estrutura do gene é semelhante à do fator XI. No geral, a sequência de aminoácidos da calicreína plasmática tem 58% de homologia com o fator XI. A ativação proteolítica pelo fator XIIa numa ligação I 389 - R390 interna produz uma cadeia pesada (371 aminoácidos) e uma

cadeia leve (248 aminoácidos). O local ativo de cristalina de plasma está contido na cadeia leve. A cadeia leve de calicreína plasmática reage com inibidores de protease, incluindo macroglobulina alfa 2 e inibidor C1. De forma interessante, a heparina acelera significativamente a inibição da calicreína plasmática pela antitrombina III na presença de kininogênio de alta massa molecular (HMWK). No sangue, a maioria da calicreína plasmática circula em complexo com HMWK. A calicreína plasmática cliva a HMWK para libertar a bradicinina. A libertação de bradicinina resulta em aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação (para revisão, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)).

Também, é preferido encontrar novos compostos com uma melhor atividade em ensaios *in vitro* de coagulação, em comparação com inibidores de serina proteases conhecidas, tal como o ensaio de tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) ou tempo de protrombina (PT). (Para uma descrição dos ensaios aPTT e PT veja-se, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2ª Edição, pp. 41-51, McGraw-Hill, Nova Iorque (2001)).

Também é desejável e preferível encontrar compostos com características vantajosas e melhoradas em comparação com inibidores de serina protease conhecidos, numa ou mais das seguintes categorias que são fornecidas como exemplos, e não se destinam a ser limitantes: (a) propriedades farmacocinéticas, incluindo biodisponibilidade oral, semivida, e depuração; (b) propriedades farmacêuticas; (c) requisitos de dosagem; (d) fatores que diminuem as características de concentração de pico de concentração sanguínea; (e) fatores que aumentam a concentração de

fármaco ativo na enzima; (f) fatores que diminuem a responsabilidade pelas interações clínicas fármaco-fármaco; (g) fatores que diminuem o potencial de efeitos colaterais adversos, incluindo seletividade versus outros alvos biológicos; e (h) fatores que melhoram os custos de fabrico ou viabilidade.

Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos antitrombóticos significativos de inibidores do fator XIa de pequenas moléculas em modelo de trombose arterial de coelho e ratos, em doses que preservaram a hemostasia. (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Resumo N° 6118, 12-15 de novembro, 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, pp. 167-174 (2007)). Adicionalmente, observou-se que o prolongamento *in vitro* do aPTT por inibidores específicos XIa é um bom preditor de eficácia em nossos modelos de trombose. Assim, o ensaio *in vitro* de APTT pode ser utilizado como um substituto para a eficácia *in vivo*.

Conforme é utilizado no presente documento, o termo "paciente" abrange todas as espécies de mamíferos.

Conforme é utilizado no presente documento, tratar" ou "tratamento" cobre o tratamento de um estado de doença num mamífero, particularmente num ser humano, e incluem: (a) inibir o estado de doença, isto é, deter o seu desenvolvimento; e (b) aliviar o estado de doença, isto é, causar a regressão da estado da doença.

Conforme é utilizado no presente documento, a "profilaxia" ou a "prevenção" cobrem o tratamento preventivo de um estado de doença subclínica num mamífero, particularmente num ser humano, visando reduzir a probabilidade de ocorrência de um estado de doença clínico. Os pacientes são selecionados para terapêutica preventiva com base em fatores que são conhecidos por aumentar o risco

de sofrer um estado de doença clínica em comparação com a população em geral. As terapêuticas de "profilaxia" podem ser divididas em (a) prevenção primária e (b) prevenção secundária. A prevenção primária é definida como tratamento num indivíduo que ainda não apresentou um estado de doença clínica, enquanto a prevenção secundária é definida como a prevenção de uma segunda ocorrência do mesmo estado de doença clínica ou semelhante.

Conforme é utilizado no presente documento, a "redução de risco" abrange as terapêuticas que reduzem a incidência de desenvolvimento de um estado de doença clínica. Como tal, as terapias de prevenção primária e secundária são exemplos de redução de risco.

"Quantidade terapêutica eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção que seja eficaz quando administrado sozinho ou em combinação para inibir o fator XIa e/ou a calicreína plasmática e/ou para prevenir ou tratar os distúrbios listados no presente documento. Quando aplicado a uma combinação, o termo refere-se a quantidades O termo ingredientes ativos que resultam no efeito terapêutico ou preventivo, seja administrados em combinação, em série, ou simultaneamente.

O termo "trombose", conforme é utilizado no presente documento, refere-se à formação ou à presença de um trombo (pl. trombos); coagulação dentro de um vaso sanguíneo que pode causar isquemia ou infarto de tecidos fornecidos pelo vaso. O termo "embolia", conforme é utilizado no presente documento, refere-se ao bloqueio repentino de uma artéria por um coágulo ou material estranho que foi trazido para o seu local de alojamento pela corrente sanguínea. O termo "tromboembolia", conforme é utilizado no presente documento, refere-se a obstrução de um vaso sanguíneo com material trombótico transportado pela corrente sanguínea a partir do local de origem para obstruir outro vaso. O termo "distúrbios tromboembólicos" envolve distúrbios

"trombóticos" e "embólicos" (definidos acima).

O termo "distúrbios tromboembólicos", conforme é utilizado no presente documento, inclui distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cerebrovasculares ou cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas câmaras do coração ou na circulação periférica. O termo "distúrbios tromboembólicos", conforme é utilizado no presente documento, também inclui distúrbios específicos selecionados a partir de, mas não se limitam a, angina instável ou outras síndromes coronárias agudas, fibrilação auricular, primeiro enfarte do miocárdio ou recorrente, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos médicos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose. Os implantes ou dispositivos médicos incluem, mas não estão limitados a: válvulas protéticas, válvulas artificiais, cateteres internos, *stents*, oxigenadores de sangue, *shunts*, portos de acesso vascular, dispositivos de assistência ventricular e corações artificiais ou câmaras cardíacas, e enxertos de vasos. Os procedimentos incluem, mas não estão limitados a: *bypass* cardiopulmonar, intervenção coronária percutânea, e hemodiálise. Noutra forma de realização, o termo "distúrbios tromboembólicos" inclui síndrome coronária aguda, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, e embolia pulmonar.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização no tratamento de um distúrbio tromboembólico, em que o

distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de angina instável, uma síndrome coronária aguda, fibrilação auricular, enfarte do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos médicos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose. Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização no tratamento de um distúrbio tromboembólico, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, trombose venosa, fibrilação auricular, e trombose resultante de implantes médicos e dispositivos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização na profilaxia primária de um distúrbio tromboembólico, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de angina instável, uma síndrome coronária aguda, fibrilação auricular, enfarte do miocárdio, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos médicos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose. Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização na profilaxia primária de um distúrbio tromboembólico, em que o distúrbio

tromboembólico é selecionado a partir de síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, trombose venosa, e trombose resultante de implantes médicos e dispositivos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização na profilaxia secundária de um distúrbio tromboembólico, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de angina instável, uma síndrome coronária aguda, fibrilação auricular, enfarte do miocárdio recorrente, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos médicos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose. Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização na profilaxia secundária de um distúrbio tromboembólico, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial e trombose venosa.

O termo "acidente vascular cerebral", conforme é utilizado no presente documento, refere-se a acidente vascular cerebral embólico ou acidente vascular cerebral aterotrombótico decorrente de trombose oclusiva nas artérias carotídeas, internas carotídeas ou intracerebral.

Note-se que a trombose inclui a oclusão do vaso (por exemplo, após um *bypass*) e reoclusão (por exemplo, durante ou após a angioplastia coronária transluminal percutânea). Os distúrbios tromboembólicos podem resultar de condições que incluem, mas não se limitam a aterosclerose, cirurgia ou complicações cirúrgicas, imobilização prolongada,

fibrilação arterial, trombofilia congênita, cancro, diabetes, efeitos de medicamentos ou hormonas, e complicações da gravidez.

Os distúrbios tromboembólicos são frequentemente associados a pacientes com aterosclerose. Os fatores de risco para a aterosclerose incluem, mas não estão limitados a gênero masculino, idade, hipertensão, distúrbios lipídicos, e diabetes mellitus. Fatores de risco para aterosclerose são ao mesmo tempo os fatores de risco para complicações da aterosclerose, isto é, distúrbios tromboembólicos.

De forma semelhante, a fibrilação arterial é frequentemente associada a distúrbios tromboembólicos. Os fatores de risco para a fibrilação arterial e subsequentes distúrbios tromboembólicos incluem doença cardiovascular, doença cardíaca reumática, doença valvular mitral não reumática, doença cardiovascular hipertensiva, doença pulmonar crónica, e uma variedade de anormalidades cardíacas diversas, bem como tireotoxicose.

A diabetes mellitus é frequentemente associada a aterosclerose e distúrbios tromboembólicos. Os fatores de risco para o tipo 2 mais comum incluem, mas não estão limitados a, história familiar, obesidade, inatividade física, raça/etnia, teste de tolerância à glicose ou glicemia previamente alterado, história de diabetes mellitus gestacional ou parto de um "bebê grande", hipertensão, colesterol HDL baixo, e síndrome do ovário policístico.

Os fatores de risco para trombofilia congênita incluem ganho de mutações de função em fatores de coagulação ou perda de mutações de função nas vias anticoagulante ou fibrinolítica.

A trombose tem sido associada a uma variedade de tipos de tumores, por exemplo, cancro pancreático, cancro da mama, tumores cerebrais, cancro pulmonar, cancro ovárico,

cancro da próstata, malignidades gastrointestinais, e linfoma de Hodgkins ou não-Hodgkin. Estudos recentes sugerem que a frequência de cancro em pacientes com trombose reflete a frequência de um determinado tipo de cancro na população em geral (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Como tal, os cancros mais comuns associados à trombose em homens são cancro de próstata, colorretal, cérebro e pulmão, e em mulheres são cancro de mama, ovário e pulmão. A taxa observada de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com cancro é significativa. As taxas variáveis de TEV entre diferentes tipos de tumores são provavelmente relacionadas à seleção da população de pacientes. Pacientes com cancro em risco de trombose podem possuir qualquer ou a todos os seguintes fatores de risco: (i) o estágio do cancro (isto é, presença de metástases), (ii) a presença de cateteres venosos centrais, (iii) cirurgia e terapêuticas anticancro incluindo quimioterapia, e (iv) hormonas e fármacos angiogénicos. Assim, é prática clínica comum a dose de pacientes com tumores avançados com heparina ou heparina de baixa massa molecular para prevenir distúrbios tromboembólicos. Uma série de preparações de heparina de baixa massa foram aprovadas pelo FDA para essas indicações.

Existem três situações clínicas principais quando se considera a prevenção da TEV num paciente com cancro de medicina: (i) o paciente está acamado por períodos prolongados de tempo; (ii) o paciente ambulatorial está recebendo quimioterapia ou radiação; e (iii) o paciente está com cateteres de veia central permanentes. A heparina não fracionada (UFH) e a heparina de baixa massa molecular (LMWH) são agentes antitrombóticos eficazes em pacientes com cancro submetidos a cirurgia. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

#### A. Ensaios *in vitro*

A eficácia dos compostos da presente invenção como inibidores dos fatores de coagulação XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, trombina ou calicreína plasmática, pode ser determinada utilizando uma serina protease purificada relevante, respetivamente, e um substrato sintético apropriado. A taxa de hidrólise do substrato cromogénico ou fluorogénico pela serina protease relevante foi medida tanto na ausência como na presença de compostos da presente invenção. Os ensaios foram conduzidos à temperatura ambiente ou a 37 °C. A hidrólise do substrato resultou na libertação de pNA (para nitroanilina), que foi monitorizada espectrofotometricamente medindo o aumento da absorvância a 405 nm, ou a libertação de AMC (amino metilcoumarina), que foi monitorizada por meio de espectrofluorometria medindo o aumento da emissão em 460 nm com excitação a 380 nm. Uma diminuição na taxa de absorvância ou alteração de fluorescência na presença de inibidor é indicativa da inibição da enzima. Tais métodos são conhecidos pelos peritos na especialidade. Os resultados deste ensaio são expressos como constante de inibição,  $K_i$ .

As determinações do Fator XIa foram feitas em tampão HEPES a 50 mM a pH 7,4 contendo NaCl a 145 mM, KCl a 5 mM, e PEG 8000 a 0,1Å (polietilenoglicol; JT Baker ou Fisher Scientific). As determinações foram feitas utilizando o Fator XIa humano purificado a uma concentração final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) e o substrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® ou AnaSpec) a uma concentração de 0,0002-0,001 M.

As determinações do fator VIIa foram feitas em cloreto de cálcio a 0,005 M, cloreto de sódio a 0,15 M, tampão HEPES a 0,05 M contendo 0,1Å de PEG 8000 a um pH de 7,5. As determinações foram feitas utilizando fator humano purificado VIIa (Haematologic Technologies) ou Fator VIIa recombinante humano (Novo Nordisk) numa concentração de

ensaio final de 0,5-10 nM, fator de tecido solúvel recombinante a uma concentração de 10-40 nM e o substrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S- 2288; CHROMOGENIX® ou BMPM-2; AnaSpec) a uma concentração de 0,001-0,0075 M.

As determinações do fator IXa foram feitas em cloreto de cálcio a 0,005 M, cloreto de sódio a 0,1 M, Recludan a 0,0000001 M (Berlex), base TRIS a 0,05 M e 0,5Å de PEG 8000 a um pH de 7,4. O Recludan foi adicionado para inibir pequenas quantidades de trombina nas preparações comerciais do Fator IXa humano. As determinações foram feitas utilizando fator humano IX purificado (Haematologic Technologies) a uma concentração final de ensaio de 20-100 nM e o substrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) ou Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a uma concentração de 0,0004-0,0005 M.

As determinações de Fator Xa foram feitas em tampão de fosfato de sódio a 0,1 M a um pH de 7,5 contendo cloreto de sódio a 0,2 M e 0,5Å de PEG 8000. As determinações foram feitas utilizando fator humano Xa purificado (Haematologic Technologies) a uma concentração final de ensaio de 150-1000 pM e o substrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50Å)-Gly- Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a uma concentração de 0,0002-0,00035 M.

As determinações do Fator XIIa foram feitas em tampão HEPES a 50 mM a pH 7,4 contendo NaCl a 145 mM, KCl a 5 mM, e 0,1Å de PEG 8000. As determinações foram feitas utilizando o Fator XIIa humano purificado a uma concentração final de 4 nM (American Diagnostica) e o substrato sintético SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a uma concentração de 0,00015 M.

As determinações de calicreína plasmática foram feitas em tampão de fosfato de sódio a 0,1 M a um pH de 7,5 contendo cloreto de sódio a 0,1-0,2 M e 0,5Å de PEG 8000. As determinações foram feitas utilizando calicreína humana

purificado (Enzyme Research Laboratories) a uma concentração final de ensaio de 200 pM e o substrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a uma concentração de 0,00008-0,0004 M.

As determinações de trombina foram feitas em tampão de fosfato de sódio a 0,1 M a um pH de 7,5 contendo cloreto de sódio a 0,2 M e 0,5Å de PEG 8000. As determinações foram feitas utilizando trombina alfa humana purificado (Haematologic Technologies ou Enzyme Research Laboratories) a uma concentração final de ensaio de 200-250 pM e o substrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® ou AnaSpec) a uma concentração de 0,0002-0,0004 M.

A constante de Michaelis,  $K_m$ , para a hidrólise de substrato por cada protease, foi determinada a 25 °C ou 37 °C. Os valores de  $K$  foram determinados permitindo que a protease reagisse com o substrato na presença do inibidor. As reações foram permitidas prosseguir durante períodos de 20-180 minutos (dependendo da protease) e as velocidades (taxa de absorvência ou mudança de fluorescência versus tempo) foram medidas. As seguintes relações foram utilizadas para calcular os valores de  $K_i$ :

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$$

para um inibidor competitivo com um sítio de ligação; ou

$$v_s/v_o = A + ((B-A)/(1 + ((IC_{50}/(I))^n)));$$

e

$$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$$

para um inibidor competitivo,

onde:

$v_o$  é a velocidade do controlo na ausência de inibidor;

$v_s$  é a velocidade na presença de inibidor;

$I$  é a concentração do inibidor;

$A$  é a atividade mínima restante (normalmente bloqueada em zero);

$B$  a atividade máxima restante (normalmente bloqueada em

1,0);

$n$  é o coeficiente Hill, uma medida do número e cooperatividade dos locais de ligação do inibidor potencial;

$IC_{50}$  representa a concentração de inibidor que produz uma inibição de 50% sob as condições de ensaio;

$K_i$  é a constante de dissociação da enzima:complexo inibidor;

$S$  é a concentração do substrato; e

$K_m$  é a constante de Michaelis para o substrato.

A seletividade de um composto pode ser avaliada por determinação da razão entre o valor de  $K_i$  para uma dada protease com o valor de  $K_i$  para a protease de interesse (ou seja, a seletividade para FXIa contra protease P =  $K_i$  para a protease P /  $K_i$  para FXIa). Os compostos com razões de seletividade >20 são considerados seletivos. Os compostos com razões de seletividade >100 são preferidos, e os compostos com razões de seletividade > 500 são mais preferidos.

A eficácia dos compostos da presente invenção como inibidores da coagulação pode ser determinada utilizando um padrão ou ensaio de coagulação modificado. Um aumento no tempo de coagulação de plasma na presença de inibidor é indicativa de anticoagulação. O tempo de coagulação relativo é o tempo de coagulação na presença de um inibidor dividido pelo tempo de coagulação na ausência de um inibidor. Os resultados deste ensaio podem ser expressos como IC1.5x ou IC2x, a concentração de inibidor necessária para aumentar o tempo de coagulação em 50 ou 100 por cento, respectivamente. O IC1.5x ou IC2x é encontrado por interpolação linear do tempo de coagulação em relação versus concentração de inibidor utilizando a concentração de inibidor que se estende a IC1.5x ou IC2x.

Os tempos de coagulação são determinados utilizando plasma humano citratado normal, bem como plasma obtido a

partir de um número de espécies de animais de laboratório (por exemplo, rato, ou coelho,). Um composto é diluído em plasma começando com uma solução de estoque de DMSO a 10 m. A concentração final de DMSO é inferior a 2Å. Os ensaios de coagulação no plasma são realizados num analisador de coagulação automático (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De forma semelhante, os tempos de coagulação podem ser determinados a partir de espécies de animais de laboratório ou em seres humanos administrados com os compostos da invenção.

O Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT) é determinada utilizando ALEXIN® (Trinity Biotech, Ireland) ou ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) seguindo as instruções do folheto informativo. Plasma (0,05 ml) é aquecido a 37 °C durante 1 minuto. ALEXIN® ou ACTIN® (0,05 ml) é adicionado ao plasma e incubado durante um período adicional de 2 a 5 minutos. Cloreto de cálcio (25 mM, 0,05 ml) é adicionado à reação para iniciar a coagulação. O tempo de coagulação é o tempo em segundos a partir do momento em que o cloreto de cálcio é adicionado até que um coágulo é detetado.

O Tempo de Protrombina (PT) é determinado utilizando tromboplastina (tromboplastina C Plus ou INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois) seguindo as instruções do folheto informativo. Plasma (0,05 ml) é aquecido a 37 °C durante 1 minuto. Tromboplastina (0,1 ml) é adicionada ao plasma para iniciar a coagulação. O tempo de coagulação é o tempo em segundos a partir do momento em que a tromboplastina é adicionada até que um coágulo é detetado.

Os Exemplos divulgados abaixo exemplificados foram testados no ensaio de fator Xla descrito acima e verificou ter atividade inibidora do Fator XIa. Observou-se um intervalo de atividade inibidora de Fator Xla (valores de  $K_i$ ) de  $\leq 10 \mu\text{M}$  (10000 nM). O Quadro 1 abaixo lista valores de Fator Xla de  $K_i$  medidos para os exemplos seguintes.

Quadro 1

| Exemplo N°. | Fator X <sub>Ia</sub> K <sub>i</sub> (nM) |
|-------------|-------------------------------------------|
| 3           | <5,00                                     |
| 5           | 5,52                                      |
| 11          | 69,44                                     |
| 15          | <5,00                                     |
| 18          | 98,71                                     |
| 21          | 9,08                                      |
| 24          | <5,00                                     |
| 26          | 177,50                                    |
| 32          | 11,43                                     |
| 39          | 10,82                                     |
| 40          | <5,00                                     |
| 41          | 12,77                                     |
| 52          | 216,90                                    |
| 58          | 934,60                                    |
| 71          | 32,83                                     |
| 72          | 10,38                                     |
| 78          | <5,00                                     |
| 120         | <5,00                                     |
| 158         | <5,00                                     |
| 190         | 6,65                                      |
| 193         | 2983,00                                   |
| 207         | 153,00                                    |
| 227         | <5,00                                     |
| 232         | 4287,00                                   |
| 234         | <5,00                                     |
| 246         | <5,00                                     |
| 251         | <5,00                                     |
| 256         | <5,00                                     |
| 257         | <5,00                                     |
| 262         | 13,61                                     |
| 263         | 33,25                                     |

## B. Ensaios *In Vivo*

A eficácia dos compostos da presente invenção como agentes antitrombóticos pode ser determinada utilizando modelos de trombose *in vivo* relevantes, incluindo modelos de trombose da artéria carótida induzida por eletricidade *in vivo* e modelos de trombose de derivação arterial-venosa de coelho *in vivo*.

### a. Modelo de trombose da artéria carótida induzida por eletricidade *in vivo* (ECAT)

O modelo ECAT de coelho, conforme descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), pode ser utilizado neste estudo. Coelhos brancos macho New Zealand são anestesiados com cetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) e xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estes anestésicos são suplementados conforme necessário. Uma sonda de fluxo eletromagnético é colocado sobre um segmento de uma artéria carótida isolado para monitorar o fluxo de sangue. Os agentes de teste ou veículo, serão dados (i.v., i.p., s.c., ou por via oral) antes ou após o início da trombose. O tratamento com fármaco antes do início da trombose é utilizado para modelar a capacidade de agentes de teste para prevenir e reduzir o risco de formação de trombo, enquanto que a dosagem depois de iniciação é utilizada para modelar a capacidade de tratar a doença trombótica existente. A formação de trombo é induzida por estimulação elétrica da artéria carótida durante 3 min a 4 mA utilizando um eletrodo bipolar de aço inoxidável externo. O fluxo sanguíneo da carótida é medido continuamente durante um período de 90 minutos para monitorizar a oclusão induzida por trombo. O fluxo total de sangue na carótida ao longo de 90 min é calculado pela regra trapezoidal. O fluxo médio na carótida ao longo de 90 min, em seguida, é determinado convertendo o fluxo sanguíneo na carótida total ao longo de 90 min para a percentagem de fluxo de sangue total de controlo da

carótida, o que resultaria se o fluxo de sangue de controlo tivesse sido mantido continuamente durante 90 min. Os  $ED_{50}$  (dose que aumentou o fluxo sanguíneo na carótida médio ao longo de 90 min para 50% do controlo) dos compostos são estimados por um programa de regressão não linear dos mínimos quadrados utilizando a equação  $E_{max}$  sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombose de derivação arterial-venosa (AV) de coelho *in vivo*

O modelo de derivação AV de coelho, conforme descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)), pode ser utilizado neste estudo. Coelhos brancos macho New Zealand são anestesiados com cetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) e xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estes anestésicos são suplementados conforme necessário. A artéria femoral, veia jugular e veia femoral são isoladas e cateterizadas. Um dispositivo de derivação AV cheio de solução salina é ligado entre a artéria femoral e cânulas venosas femorais. O dispositivo de derivação AV consiste numa peça externa de tubagem Tygon (comprimento = 8 cm; diâmetro interno = 7,9 mm) e uma peça interior de tubagem (comprimento = 2,5 cm; diâmetro interno = 4,8 mm). A derivação AV também contém a 8 cm de comprimento de fio de seda 2-0 (Ethicon, Somerville, NJ). O sangue flui da artéria femoral através da derivação AV para a veia femoral. A exposição do sangue que flui a um fio de seda induz a formação de um trombo significativo. Quarenta minutos mais tarde, a derivação é desligada e o fio de seda coberto com o trombo é pesado. Os agentes de teste ou veículo, serão dados (i.v., i.p., s.c., ou por via oral) antes da abertura da derivação AV. A percentagem de inibição de formação de trombo é determinada para cada grupo de tratamento. Os valores  $ID_{50}$  (dose que produz 50% de inibição de formação de trombo) são calculados por um programa de regressão não linear dos mínimos quadrados

utilizando a equação  $E_{\max}$  sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

O efeito anti-inflamatória destes compostos pode ser demonstrado num ensaio de extravasamento de corante Evans Blue utilizando ratinhos deficientes do inibidor de C1-esterase. Neste modelo, os ratinhos são administrados com um composto da presente invenção, o corante Evans Blue é injetado na veia da cauda, e extravasão do corante azul é determinada por meio de espectrofotometria a partir de extratos de tecidos.

A capacidade dos compostos da presente invenção para reduzir ou prevenir a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, por exemplo, como observado durante procedimentos cardiovasculares *on-pump*, pode ser testada em sistemas de perfusão *in vitro*, ou por procedimentos cirúrgicos *on-pump* em grandes mamíferos, incluindo cães e babuínos. As leituras para avaliar o benefício dos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, redução da perda de plaquetas, redução de plaquetas, complexos de células brancas no sangue, níveis de elastase de neutrófilos reduzidas no plasma, a ativação reduzida de fatores de complemento, e a ativação e consumo de proteínas de ativação de contacto (calicreína de plasma, fator XII, fator XI, quininogénio de alta massa molecular, inibidores de C1-esterase).

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis como inibidores de serina proteases adicionais, nomeadamente de trombina humana, calicreína plasmática humana e plasmina humana. Devido à sua ação inibidora, estes compostos são indicados para utilização na prevenção ou tratamento de reações fisiológicas, incluindo coagulação do sangue, fibrinólise, regulação da pressão sanguínea e inflamação, e cicatrização de feridas catalisada pela classe de enzimas acima referida. Especificamente, os compostos têm utilidade como fármacos para o tratamento de

doenças resultantes de atividade elevada de trombina das proteases de serina acima mencionados, como enfarte do miocárdio, e como reagentes utilizados como anticoagulantes no processamento de sangue a plasma para diagnóstico e outros fins comerciais.

#### V. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, FORMULAÇÕES E COMBINAÇÕES

Os compostos desta invenção podem ser administrados em tais formas farmacêuticas orais como comprimidos, cápsulas (cada uma das quais inclui formulações de libertação sustentada ou de libertação no tempo), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes, e emulsões. Também podem ser administrados na forma intravenosa (bolus ou infusão), intraperitoneal, subcutânea, ou forma intramuscular, todas utilizando formas farmacêuticas bem conhecidas por um perito comum na especialidade farmacêutica. Eles podem ser administrados isoladamente, mas geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na via de administração escolhida e a prática farmacêutica padrão.

O termo "composição farmacêutica" significa uma composição compreendendo um composto da invenção em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável adicional. Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a meios geralmente aceites na especialidade para a entrega de agentes biologicamente ativos a animais, em particular, mamíferos, incluindo, isto é, adjuvante, excipiente ou veículo, tais como diluentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de fluxo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes dispersantes, dependendo da natureza do modo de administração e formas farmacêuticas. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de

acordo com um número de fatores bem dentro do alcance de pessoas com conhecimentos correntes na especialidade. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente ativo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente é para ser administrado; a via de administração pretendida da composição; e a indicação terapêutica a ser dirigida. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem tanto os meios líquidos aquosos como não-aquosos, bem como uma variedade de formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas. Tais veículos podem incluir um número de diferentes ingredientes e aditivos, para além do agente ativo, tais ingredientes adicionais a ser incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo, a estabilização do agente ativo, aglutinantes, etc., bem conhecidos pelos peritos na especialidade. Descrições de veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados, e os fatores envolvidos na sua seleção, são encontrados numa variedade de fontes prontamente disponíveis, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição (1990).

O regime de dosagem para os compostos da presente invenção irá, naturalmente, variar dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e o seu modo e via de administração; a espécie, idade, sexo, saúde, condição médica, e peso do recipiente; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento concomitante; a frequência de tratamento; a via de administração, a função renal e hepática do paciente, e o efeito desejado. Um médico ou veterinário pode determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco necessária para prevenir, contrariar, ou parar o progresso do distúrbio tromboembólico.

A título de orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando utilizado para os efeitos indicados, variará entre cerca de 0,001 e cerca de 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre cerca de 0,01

e cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, e o mais preferentemente entre cerca de 0,1 e cerca de 20 mg/kg/dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão entre cerca de 0,001 e cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão de taxa constante. Os compostos desta invenção podem ser administrados numa dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três, ou quatro vezes ao dia.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados por administração parentérica (por exemplo, intravenosa, intra-arterial, via intramuscular, ou subcutânea. Quando administrado por via intra-venosa ou intra-arterial, a dose pode ser administrada de forma contínua ou intermitente. Adicionalmente, a formulação pode ser desenvolvida para entrega por via intramuscular e subcutânea que asseguram uma libertação gradual do ingrediente ativo farmacêutico.

Os compostos desta invenção podem ser administrados em forma intranasal através da utilização tópica de veículos intranasais adequados, ou via rotas transdérmicas, utilizando emplastos cutâneos transdérmicos. Quando administrado sob a forma de um sistema de entrega transdérmico, a administração da dosagem, naturalmente, será contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Os compostos são tipicamente administrados em mistura com diluentes farmacêuticos adequados, excipientes, ou veículos (referidos no presente documento coletivamente como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com respeito à forma pretendida de administração, por exemplo, comprimidos orais, cápsulas, elixires, e xaropes, e consistente com as práticas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo oral, não tóxico,

farmaceuticamente aceitável, inerte como lactose, amido, sacarose, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e semelhantes; para administração oral em forma líquida, os componentes de fármaco oral podem ser combinados com um veículo oral, não tóxico, farmaceuticamente aceitável, inerte como etanol, glicerol, água, e semelhantes. Além disso, quando for necessário ou desejado, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes, e agentes colorantes também podem ser incorporados na mistura. Os aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto, ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras, e semelhantes. Os lubrificantes utilizados nestas formas farmacêuticas incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e semelhantes. Os desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana, e semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de sistemas de entrega de lipossomas, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invenção podem também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármacos direcionáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidofenol, óxido de polietileno-polilisina substituído com resíduos palmitóilo.

Adicionalmente, Os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para alcançar a libertação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e ácido poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido poli-hidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacilatos, e copolímeros em bloco de hidrogéis reticulados ou anfipáticos.

As formas farmacêuticas (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter desde cerca de 1 miligrama até cerca de 1000 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas o ingrediente ativo estará normalmente presente numa quantidade de cerca de 0,1-95% em peso com base no peso total da composição.

As cápsulas de gelatina podem conter o ingrediente ativo e veículos em pó, tais como lactose, amido, derivados da celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico, e semelhantes. Diluentes semelhantes podem ser utilizados para fazer comprimidos. Tanto os comprimidos como as cápsulas podem ser fabricados como produtos de libertação sustentada para proporcionar a libertação contínua do medicamento durante um período de horas. Os comprimidos prensados podem ser revestidos com açúcar ou revestidos com película para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou com revestimento entérico para desintegração seletiva no trato gastrointestinal.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter corantes e aromatizantes para aumentar a aceitação pelo paciente.

Em geral, água, um óleo adequado, solução salina, dextrose aquosa (glicose), e soluções de açúcar relacionadas e glicóis tais como propileno glicol ou

polietileno glicóis são veículos adequados para soluções parentéricas. As soluções para administração parentérica contêm preferentemente um sal solúvel em água do ingrediente ativo, agentes estabilizantes adequados, e, se for necessário, substânciaa tampão. Os agentes antioxidantes tais como bissulfito de sódio, sulfito, ou ácido ascórbico, quer sozinhos ou combinados, são agentes estabilizantes adequados. Também se utiliza o ácido cítrico e os seus sais e EDTA de sódio. Adicionalmente, as soluções parentéricas podem conter conservantes, tal como cloreto de benzalcônio, metil- ou propil-parabeno, e clorobutanol.

Os veículos farmacêuticos adequados são descritos em *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, um texto de referência padrão neste campo.

Quando os compostos desta invenção são combinados com outros agentes anticoagulantes, por exemplo, uma dose diária pode ser de cerca de 0,1 a cerca de 100 miligramas do composto da presente invenção e de cerca de 0,1 a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do paciente. Para uma forma farmacêutica em comprimidos, os compostos desta invenção geralmente podem estar presentes numa quantidade de cerca de 5 a cerca de 100 miligramas por unidade de dosagem, e o segundo anti-coagulante numa quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 miligramas por unidade de dosagem.

Quando os compostos da presente invenção são administrados em combinação com um agente anti-plaquetas, a título de orientação geral, tipicamente uma dosagem diária pode ser cerca de 0,01 a cerca de 25 miligramas do composto da presente invenção e de cerca de 50 a cerca de 150 miligramas do agente anti-plaqueta, preferentemente de cerca de 0,1 a cerca de 1 miligramas do composto da presente invenção e de cerca de 1 a cerca de 3 miligramas de agentes anti-plaquetas, por quilograma de peso corporal do paciente.

Quando os compostos da presente invenção são administrados em combinação com um agente trombolítico, tipicamente uma dosagem diária pode ser de cerca de 0,1 a cerca de 1 miligramas do composto da presente invenção, por quilograma de peso corporal do paciente e, no caso dos agentes trombolíticos, a dosagem usual do agente trombolítico quando administrado sozinho pode ser reduzida em cerca de 50-80% quando administrado com um composto da presente invenção.

Particularmente quando proporcionado como uma única unidade de dosagem, o potencial existe para uma interação química entre os ingredientes ativos combinados. Por este motivo, quando o composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico são combinados numa única unidade de dosagem eles são formulados de modo que embora os ingredientes ativos estejam combinados numa única unidade de dosagem, o contacto físico entre os ingredientes ativos seja minimizado (isto é, reduzido). Por exemplo, um ingrediente ativo pode ser revestido entericamente. Por revestimento entérico de um dos ingredientes ativos, é possível não só minimizar o contacto entre os ingredientes ativos combinados, mas também, é possível controlar a libertação de um destes componentes no trato gastrointestinal tais que um destes componentes não seja libertado no estômago mas é libertado no intestino. Um dos ingredientes ativos pode também ser revestido com um material que afeta uma libertação sustentada ao longo do trato gastrointestinal e também serve para minimizar o contacto físico entre os ingredientes ativos combinados. Adicionalmente, o componente de libertação sustentada pode ser adicionalmente revestido entericamente de tal modo que a libertação deste componente ocorra apenas no intestino. Ainda uma outra abordagem envolveria a formulação de um produto de combinação em que um componente é revestido com um polímero de libertação sustentada e/ou entérica, e o

outro componente também é revestido com um polímero, tal como um baixo grau de viscosidade da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou outros materiais apropriados como conhecidos na especialidade, com a finalidade de separar ainda mais os componentes ativos. O revestimento de polímero serve para formar uma barreira adicional à interação com o outro componente.

Estas, bem como outras formas de minimizar o contacto entre os componentes de produtos de combinação da presente invenção, quer sejam administrados numa forma farmacêutica única ou administrado em formas separadas mas ao mesmo tempo pela mesma maneira, serão prontamente evidentes para os peritos na especialidade, uma vez armado com a presente divulgação.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um ou mais outros agentes terapêuticos adicionais selecionados a partir de abridores do canal de potássio, bloqueadores de canais de potássio, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de permutadores de hidrogénio de sódio, agentes anti-arritmia, agentes anti-ateroscleróticos, anticoagulantes, agentes anti-trombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinogénio, diuréticos, agentes anti-hipertensivos, inibidores de ATPase, antagonistas do recetor mineralocorticoide, inibidores de fosfodiesterase, agentes antidiabéticos, agentes anti-inflamatórios, antioxidantes, moduladores da angiogénese, agentes antiosteoporose, terapêutica de reposição hormonal, moduladores de recetor de hormona, contraceptivos orais, agentes anti-obesidade, antidepressivos, agentes ansiolíticos, agente antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorais, agentes anti-úlceras e doença de refluxo gastroesofágico, agentes de hormona de crescimento e/ou secretagogos de hormona do crescimento, miméticos da tiróide, agentes anti-infecciosos,

agentes antivirais, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes de redução de colesterol, lípidos e terapêuticas de perfil de lípidos, e agentes que imitam o pré-condicionamento isquémico e/ou atordoamento do miocárdio, ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um ou mais outros agentes terapêuticos adicionais selecionados a partir de um agente anti-arritmia, um agente anti-hipertensivo, um agente anti-coagulante, um agente antiplaquetário, um agente de inibição de trombina, um agente trombolítico, um agente fibrinolítico, um bloqueador de canais de cálcio, um bloqueador de canais de potássio, um agente de redução de lípidos, colesterol, ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um ou mais outros agentes terapêuticos adicionais selecionados a partir de um varfarina, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, pentassacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipyridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, dissulfatohirudina, ativador de plasminogénio tecidual, ativador de plasminogénio tecidual modificado, anistreplase, uroquinase, e estreptoquinase, ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica em que o agente terapêutico adicional é um agente anti-hipertensão selecionado a partir de inibidores de ACE, antagonistas do recetor de AT-1, antagonistas de recetor beta-adrenérgico, antagonistas do recetor de ETA, antagonistas do recetor de ETA-AT-1, inibidores de renina (aliskerina) e inibidores de

vasopepsidase, um agente antiarrítmico selecionado a partir de inibidores de IKur, um anticoagulante selecionado a partir de inibidores de trombina, ativadores de antitrombina-III, ativadores II de co-fator de heparina, inibidores de fator XIa, outros inibidores de calicreína, antagonistas do inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1), inibidores de fibrinólise ativável por trombina (TAFI), inibidores de fator VIIa, inibidores de fator IXa, e inibidores de fator Xa, ou um agente antiplaqueta selecionado a partir de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas de recetor ativado por protease 1 (PAR-1), antagonistas de recetor ativado por protease 4 (PAR-4), antagonistas do recetor E2 de prostaglandina EP3, antagonistas do recetor de colagénio, inibidores da fosfodiesterase-III, P2Y<sub>1</sub>, antagonistas de recetor, antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, antagonistas do recetor de tromboxano, inibidores de ciclooxigenase-1, e aspirina, ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica, em que os agentes terapêuticos adicionais são um agente antiplaquetário ou uma combinação dos mesmos.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica, em que o agente terapêutico adicional é o agente anti-plaquetas clopidogrel.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por "administrado em combinação" ou "terapêutica de combinação" se quer dizer que o composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concorrentemente ao mamífero a ser tratado. Quando é administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem a diferentes

pontos no tempo. Assim, cada componente pode ser administrado separadamente mas suficientemente perto no tempo de modo a proporcionar o efeito terapêutico desejado.

Os compostos que podem ser administrados em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetários, fibrinolíticos, agentes hipolipidêmicos, agentes anti-hipertensivos, e agentes anti-isquêmicos.

Outros agentes anticoagulantes (ou agentes inibidores de coagulação) que podem ser utilizados em combinação com os compostos desta invenção incluem varfarina, a heparina (heparina não fracionada ou qualquer heparina de baixa massa molecular disponível no mercado, por exemplo LOVENOX®), pentassacárido sintético, inibidores de trombina de atuação directa incluindo hirudina e argatroban, bem como outros inibidores do fator VIIa, inibidores de fator IXa, inibidores de fator Xa (por exemplo, ARIXTRA®, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, e aqueles divulgados nos documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, e WO 00/076970), inibidores de fator XIa, e inibidores de TAFI ativado e PAI-1 conhecidos na especialidade.

O termo agentes antiplaquetários (ou agentes inibidores de plaquetas), conforme é utilizado no presente documento, significa agentes que inibem a função das plaquetas, por exemplo, inibindo a agregação, adesão ou secreção de conteúdo de grânulo de plaquetas. Tais agentes incluem, mas não são limitados a, os vários anti-inflamatórios não esteróides conhecidos (NSAID), tais como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentainilo, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindaco, e sais ou profármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Dos NSAIDs, a

aspirina (ácido acetilsalicílico ou ASA) e piroxicam são preferidos. Outros agentes inibidores de plaquetas adequados incluem antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por exemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, e integrelina), antagonistas-A<sub>2</sub>-receptor de tromboxano (por exemplo, ifetroban), inibidores da tromboxano-A-sintetase, inibidores de fosfodiesterase-III (PDE-III) (por exemplo, dipiridamol, cilostazol), e inibidores de PDE-V (tais como sildenafil), antagonistas de recetor ativado por protease 1 (PAR-1) (por exemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 e SCH-205831), e sais ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Outros exemplos de agentes anti-plaquetários adequados para utilização em combinação com os compostos da presente invenção, com ou sem aspirina, são antagonistas do receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas dos recetores purinérgicos P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> e P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> com P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> a ser ainda mais preferido. Antagonistas do recetor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> preferidos incluem clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, e cangrelor, e sais ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Ticlopidina e clopidogrel também são compostos preferidos uma vez que eles são conhecidos por serem mais suave do que a aspirina no trato gastro-intestinal em utilização. O clopidogrel é um agente ainda mais preferido.

Um exemplo preferido é uma combinação tripla de um composto da presente invenção, aspirina, e um outro agente anti-plaquetário. Preferentemente, o agente antiplaquetário é clopidogrel ou prasugrel, mais preferentemente clopidogrel.

O termo inibidores de trombina (ou agentes anti-trombina), conforme é utilizado no presente documento, significa inibidores da serina protease trombina. Por inibição de trombina, vários processos mediados por trombina, tais como ativação de plaquetas mediada por

trombina (isto é, por exemplo, a agregação de plaquetas, e a secreção de conteúdo dos grânulos de plaquetas incluindo a serotonina) e a formação de fibrina são interrompidos. Um número de inibidores de trombina são conhecidos por um perito na especialidade e estes inibidores estão contemplados para serem utilizados em combinação com os presentes compostos. Tais inibidores incluem, mas não são limitados a, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, e aqueles divulgados nos documentos WO 98/37075 e WO 02/044145, e sais e profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os derivados de boroarginina e boropéptidos incluem N-acetil e derivados peptídicos do ácido borônico, tais como derivados C-terminais do ácido  $\alpha$ -aminoborônico de lisina, ornitina, arginina, homoarginina e correspondentes análogos de isotiourônio dos mesmos. O termo hirudina, conforme é utilizado no presente documento, inclui derivados ou análogos adequados de hirudina, referido no presente documento como hirulog, tais como dissulfatohirudina.

O termo agentes trombolíticos (ou fibrinolíticos) (ou trombolíticos ou fibrinolíticos), conforme é utilizado no presente documento, significa agentes que lisam os coágulos sanguíneos (trombos). Tais agentes incluem ativador de plasminogênio de tecido (TPA, naturais ou recombinantes) e formas modificados dos mesmos, anistreplase, uroquinase, estreptoquinase, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inibidores de fator VIIa, inibidores de trombina, inibidores de fatores IXa, Xa, e XIa, inibidores da PAI-I (isto é, inativadores de inibidores do ativador do plasminogênio de tecido), inibidores de TAFI ativado, inibidores de  $\alpha$ -2-antiplasmina, e complexo de ativador estreptoquinase de plasminogênio anisolado, incluindo sais ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. O termo anistreplase, conforme é utilizado no presente

documento, refere-se ao complexo de ativador estreptoquinase de plasminogénio anisóilado, conforme descrito, por exemplo, no Pedido de Patente Europeia N.º 028.489. O termo uroquinase, conforme é utilizado no presente documento, destina-se a designar tanto a uroquinase de cadeia dupla como simples, sendo esta última também referida no presente documento como pró-uroquinase.

Exemplos de agentes de redução de colesterol e lipídios e terapêuticas de perfil de lípidos para utilização em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, e outras estatinas), moduladores da atividade do recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (por exemplo, HOE-402, inibidores de PCSK9), sequestrantes dos ácidos biliares (por exemplo, colestiramina e colestipol), ácido nicotínico ou derivados dos mesmos (por exemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor do ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibríco (por exemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benzafibrato) e outros moduladores alfa de recetores ativados por proliferadores de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPAR delta (por exemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gama (por exemplo, rosiglitazona), compostos que têm múltiplas funcionalidades para modular as atividades de várias combinações de PPAR alfa, PPAR gama e PPAR delta, probucol ou derivados dos mesmos (por exemplo, AGI-1067), inibidores da absorção do colesterol e inibidores dos transportadores semelhantes a Niemann-Pick C1 (por exemplo, ezetimibe), inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, CP-529414), inibidores da esqualeno sintase e inibidores de esqualeno epoxidado ou misturas dos mesmos, acil-coenzima A: inibidores de colesterol aciltransferase (ACAT) 1, inibidores de ACAT2, inibidores duplos de ACAT1 e 2,

inibidores do transporte de ácidos biliares ileais (ou inibidores do transporte de ácido biliar co-dependente de sódio apicais), inibidores da proteína de transferência de triglicérido microssomal, moduladores alfa do recetor X hepático (LXR), moduladores de LXRbeta, moduladores duplos de LXR alfa e beta, moduladores de FXR, ácidos gordos ómega 3 (por exemplo, 3-PUFA), estanois vegetais e ésteres de ácidos gordos de estanois vegetais (por exemplo, éster de sitostanol utilizados na margarina BENECOL®), inibidores de lipase endotelial, e miméticos funcionais de HDL que ativam o transporte de colesterol reverso (por exemplo, derivados de apoAI ou miméticos de péptido apoAI).

Os compostos da presente invenção também são úteis como compostos padrão ou de referência, por exemplo como um padrão de qualidade ou controlo, em testes ou ensaios que envolvem a inibição da trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e da calicreína do plasma. Tais compostos podem ser proporcionados num kit comercial, por exemplo, para utilização em pesquisa farmacêutica envolvendo trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e da calicreína do plasma. XIa. Por exemplo, um composto da presente invenção podia ser utilizado como referência num ensaio para comparar a sua atividade conhecida com um composto com uma atividade desconhecida. Isto iria assegurar ao experimentador que o ensaio estava a ser executado adequadamente e proporcionar uma base para comparação, especialmente se o composto de teste era um derivado do composto de referência. Ao desenvolver novos ensaios ou protocolos, compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser utilizados para testar a sua eficácia.

Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em ensaios de diagnóstico que envolvem a trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e da calicreína do plasma. Por exemplo, a presença de trombina, Fator VIIa, IXa, Xa XIa, e da calicreína plasmática numa amostra

desconhecida podia ser determinada por adição de substrato cromogénico relevante, por exemplo, S2366 para o Fator Xla, para uma série de soluções que contenham amostra de teste e opcionalmente um dos compostos da presente invenção. Se a produção de pNA é observada nas soluções contendo amostra de teste, mas não na presença de um composto da presente invenção, então se poderia concluir que o Fator Xla estava presente.

Compostos extremamente potentes e seletivos da presente invenção, os que têm valores de K igual ou inferior a 0,001  $\mu$ M contra a protease alvo e maior do que ou igual a 0,1  $\mu$ M contra as outras proteases, podem também ser utilizados em ensaios de diagnóstico que envolvem a quantificação de trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e a ou da calicreína do plasma em amostras de soro. Por exemplo, a quantidade de fator Xla em amostras de soro pode ser determinada por titulação cuidadosa da atividade de protease na presença do substrato cromogénico relevante, S2366, com um fator inibidor potente e seletivo XI da presente invenção.

A presente invenção abrange também um artigo de fabrico. Conforme é utilizado no presente documento, artigo de fabrico destina-se a incluir, mas não se limita a, kits e pacotes. O artigo de fabrico da presente invenção, compreende: (a) um primeiro recipiente; (b) uma composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, em que a composição, compreende: um primeiro agente terapêutico, compreendendo um composto da presente invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e, (c) um folheto informativo dizendo que a composição farmacêutica pode ser utilizada para o tratamento de um distúrbio tromboembólico e a ou inflamatório (como definido anteriormente). Noutra forma de realização, o folheto afirma que a composição farmacêutica pode ser utilizada em combinação (como definido anteriormente) com um segundo

agente terapêutico para o tratamento de um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório. O artigo de fabrico pode ainda compreender: (d) um segundo recipiente, em que os componentes (a) e (b) estão localizados no interior do segundo recipiente e o componente (c) situa-se dentro ou fora do segundo recipiente. Localizado dentro dos primeiro e segundo recipientes significa que o respetivo recipiente contém o produto dentro dos seus limites.

O primeiro recipiente é um recipiente utilizado para conter uma composição farmacêutica. Este recipiente pode ser para o fabrico, armazenamento, envio, e/ou venda individual/ em massa. O primeiro recipiente destina-se a cobrir uma garrafa, boião, frasco, balão, seringa, tubo (por exemplo, para uma preparação de creme), ou qualquer outro recipiente utilizado para o fabrico, retenção, armazenamento, e distribuição de um produto farmacêutico.

O segundo recipiente é utilizado para manter o primeiro recipiente e, opcionalmente, o folheto informativo. Exemplos do segundo recipiente incluem, mas não são limitados a, caixas (por exemplo, de papelão ou de plástico), caixotes, pacotes, sacos (por exemplo, sacos de papel ou de plástico), bolsas, e sacas. O folheto informativo pode ser fisicamente unido ao exterior do primeiro recipiente através de fita, cola, agrafo, ou um outro modo de fixação, ou pode descansar dentro do segundo recipiente sem qualquer meio físico de união ao primeiro recipiente. Alternativamente, o folheto informativo está localizado no lado de fora do segundo recipiente. Quando localizado no lado de fora do segundo recipiente, é preferível que o folheto informativo esteja fisicamente unido via fita, cola, agrafo, ou um outro modo de fixação. Alternativamente, pode estar adjacente a ou tocar o exterior do segundo recipiente sem estar fisicamente unidos.

O folheto informativo é um rótulo, etiqueta, marcador,

etc., que relata a informação relativa à composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente. As informações recitadas geralmente serão determinadas pela agência reguladora que regula a área em que o artigo de fabrico é para ser vendido (por exemplo, a United States Food and Drug Administration). Preferentemente, o folheto informativo relata especificamente as indicações para as quais tenha sido aprovado a composição farmacêutica. O folheto informativo pode ser feito de qualquer material sobre o qual uma pessoa pode ler informação nele contido. Preferentemente, o folheto informativo é um material imprimível (por exemplo, papel, plástico, cartão, folha metalizada, papel ou plástico com adesivo, etc.) sobre o qual foi formada a informação desejada (por exemplo, impressa ou aplicada).

Outras características da invenção tornar-se-ão evidentes no decurso das seguintes descrições de formas de realização exemplares que são dadas para ilustração da invenção e não se destinam a ser limitativos da mesma. Os seguintes Exemplos foram preparados, isolados e caracterizados utilizando os métodos divulgados no presente documento.

#### VI. SÍNTESE GERAL INCLUINDO ESQUEMAS

Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por meio de diversos métodos disponíveis para os peritos na especialidade da química orgânica (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). Esquemas sintéticos gerais para preparação de compostos da presente invenção são descritos abaixo. Estes esquemas são ilustrativos e não são destinados a limitar as possíveis técnicas de um perito na especialidade pode utilizar para preparar os compostos divulgados no presente documento. Diferentes métodos para preparar os compostos da presente invenção serão evidentes para os peritos na especialidade. Adicionalmente, as várias etapas podem ser realizadas numa

sequência alternada com a finalidade de dar o composto ou compostos desejado.

Exemplos de compostos da presente invenção preparados por meio de métodos descritos nos esquemas gerais são dados na secção de intermediários e os exemplos estabelecidos a seguir. Os compostos dos exemplos são normalmente preparados como misturas racémicas. A preparação dos exemplos homoquirais pode ser realizada por técnicas conhecidas por um especialista na especialidade. Por exemplo, os compostos homoquirais podem ser preparados por meio de separação de produtos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, os compostos dos exemplos podem ser preparados por métodos meio de conhecidos para dar produtos enantiomericamente enriquecidos. Estes incluem, mas não são limitados a, a incorporação de funcionalidades auxiliares quirais em intermediários racémicos que servem para controlar a diastereosseletividade de transformações, fornecendo produtos enantiomericamente enriquecidos por clivagem do auxiliar quiral.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de uma variedade de maneiras conhecidas pelos peritos na especialidade da síntese orgânica. Os compostos da invenção podem ser sintetizados utilizando os métodos descritos abaixo, juntamente com métodos sintéticos conhecidos na especialidade da química orgânica sintética, ou por variações destes como apreciado pelos peritos na especialidade. Os métodos preferidos incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos abaixo. As reações são realizadas num solvente ou mistura de solventes apropriado para os reagentes e materiais empregues e adequados para as transformações a serem efetuadas. Será entendido pelos especialistas na especialidade da síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto por vezes exigirá um

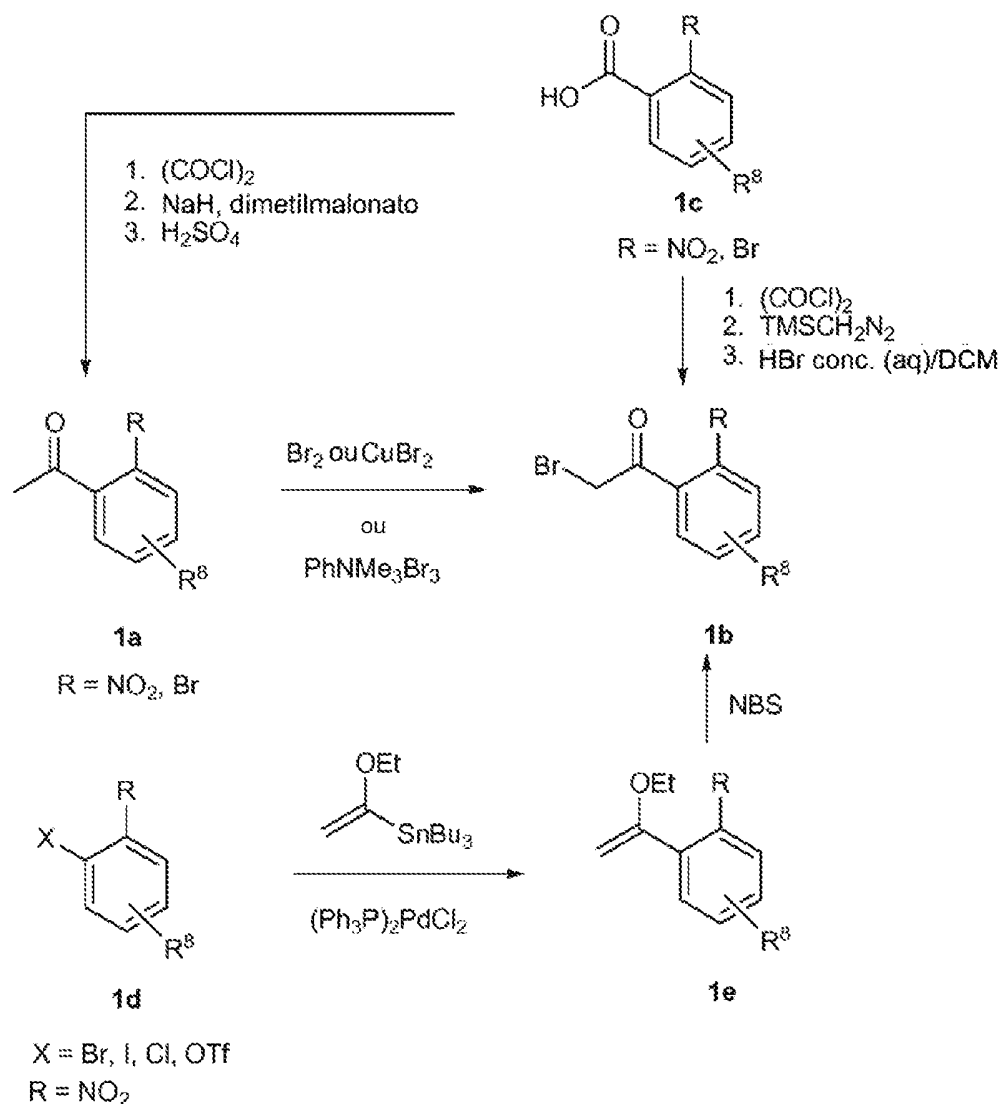
julgamento para modificar a ordem das etapas de síntese ou selecionar um esquema de processo em detrimento de outro com a finalidade de se obter um composto desejado da invenção.

Também será reconhecido que uma outra consideração importante no planeamento de qualquer via sintética neste campo é a escolha judiciosa do grupo de proteção utilizado para proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos na presente invenção. Uma conta autorizada descrevendo as muitas alternativas para o profissional treinado é Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Edição, Wiley-Interscience (2006)).

Alguns análogos de 2-bromoacetofenona (1b) que não estão comercialmente disponíveis, mas são utilizados na presente invenção podem ser sintetizados a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente, tal como descrito no Esquema 1. Derivados acetofenona 1a podem ser tratados com um reagente de bromação tal como bromo num solvente tal como  $\text{CHCl}_3$  para dar 1b. Alternativamente, derivados de acetofenona 1a podem ser tratados quer com brometo de cobre (II) num solvente tal como EtOAc, a temperatura elevada ou tribrometo de feniltrimetilamónio, num solvente tal como THF a baixa temperatura para proporcionar 1b. Derivados do ácido benzóico 1c podem ser tratados sequencialmente com cloreto de oxalilo num solvente adequado, tal como DCM, contendo algumas gotas de DMF, e depois tratados com trimetilsilildiazometano num solvente adequado ou combinação de solventes, tais como hexano e ACN. A diazocetona intermediária é isolada e tratada com ácido bromídrico aquoso e com DCM para proporcionar 1b. Em alternativa, os derivados ácido benzóico 1c podem ser convertidos em derivados de acetofenona 1a em três etapas, tal como descrito no Esquema 1. Alternativamente, o acoplamento de Stille entre um haleto de arilo apropriadamente substituído ou triflato e

tributil-(1-etoxivinil) -estano com um catalisador de paládio, tal como dicloreto de bis-(trifenilfosfina) paládio, num solvente adequado, tal como tolueno, a uma temperatura elevada produz o éter enólico 1e, o qual pode então ser convertido em 1b, com N-bromossuccinimida.

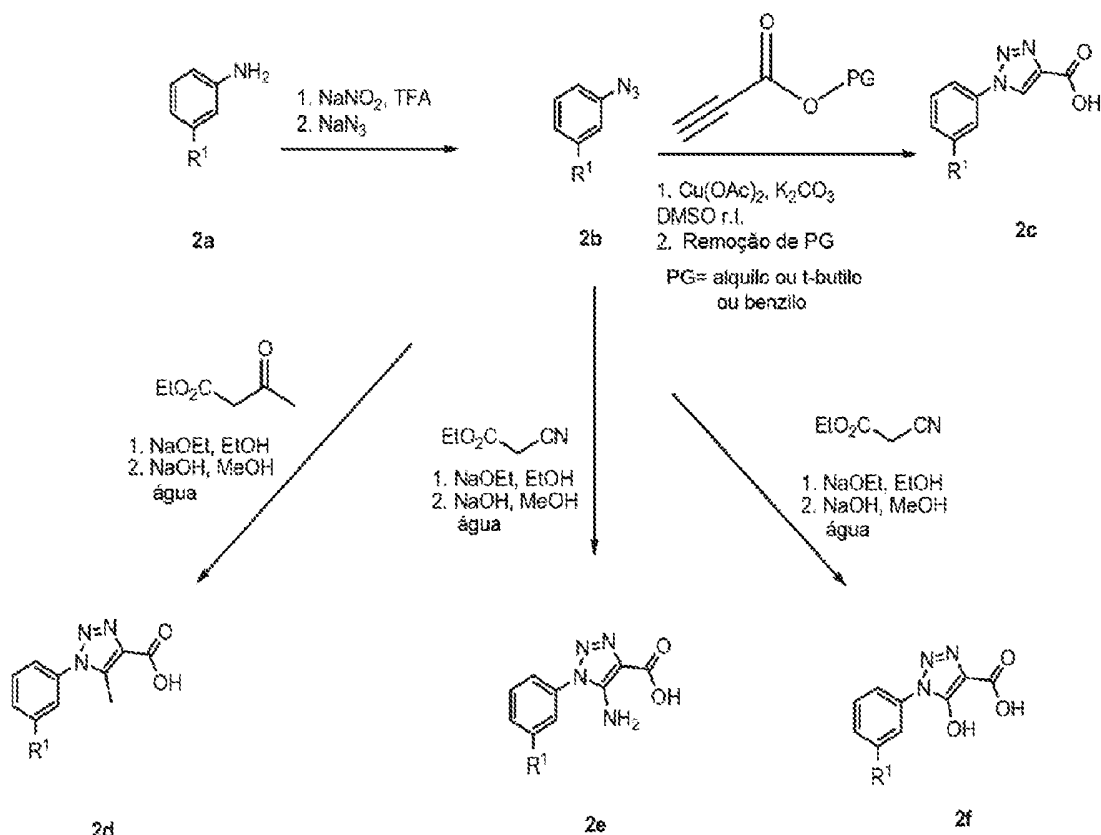
Esquema 1



Ácidos de triazol da presente invenção, tais como 2c, 2d, 2e, 2f podem ser facilmente preparados a partir de anilinas prontamente acessíveis num processo em três etapas apresentado no Esquema 2. A formação do intermediário de arilazida (2b) através de diazotização e deslocamento com

azida de sódio seguido por condensação com compostos acetilênicos apropriados e a remoção dos grupos de proteção conhecidos para os peritos na especialidade devem proporcionar intermediários tais como 2c. A condensação das arilazidas com qualquer malonatos ou cetoésteres seguido de hidrólise deve proporcionar intermediários desta invenção, tais como 2d, 2e e 2f. Nos casos em que as anilinas não estão disponíveis, os ácidos arilcarboxílicos correspondentes podem ser utilizados os quais são então convertidos nas anilinas através de um rearranjo de Curtius. Alternativamente intermediários de haloarilo podem ser litiados via BuLi e feitos reagir com CO<sub>2</sub>, para se obter os ácidos carboxílicos correspondentes, os quais podem em seguida ser convertidos para as anilinas como descrito abaixo.

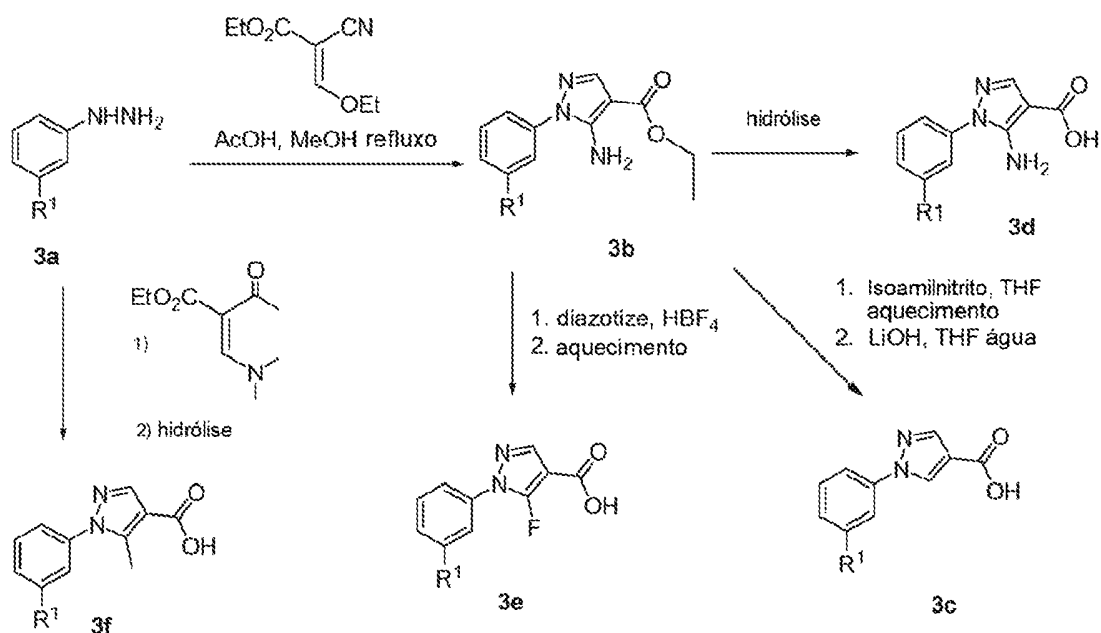
Esquema 2



A hidrazina substituída (3a) da presente invenção pode

ser obtida a partir de fontes comerciais ou pode ser preparada a partir das anilinas correspondentes por meio de diazotização seguida por redução com cloreto de estanho. Estas podem ser feitas reagir, quer diretamente ou após o isolamento com um malononitrilo apropriado para proporcionar aminopirazol tal como o composto 3b. O tratamento de 3b com nitrito de isoamilo em THF sob temperaturas elevadas deve fornecer o intermediário de pirazol necessário, que é hidrolisado para se obter intermediários do ácido de pirazol desta invenção tal como 3c. Além disso os intermediários de amino pirazole da presente invenção podem ser obtidos por meio de hidrólise do éster que dará 3d. A diazotização do grupo amino como em 3b em ácido fluorobórico seguido de aquecimento a alta temperatura deve então fornecer intermediários de fluoropirazol tais como 3e. . Apropriadamente hidrazinas substituídas podem ser condensadas com 2-((dimetilamino) metileno)-3-oxobutanoato de (E)-etilo para dar, após a hidrólise, os derivados de metil pirazol 3f.

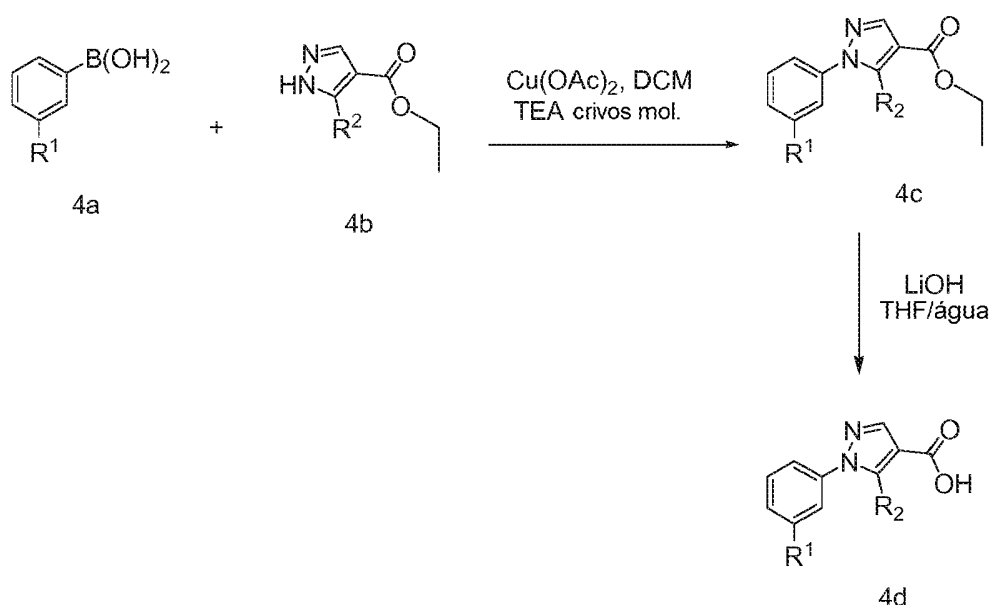
Esquema 3



Abordagens alternativas para pirazóis também podem ser

obtidas através do acoplamento Chan-Lam como mostrado no Esquema 4. O pirazol necessário (4b) e ácidos borônicos substituídos apropriados (4a) estão comercialmente disponíveis. Alternativamente, estas entidades podem ser acopladas por meio da metodologia de acoplamento de Ullman com CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMSO a 130 °C. Nestes casos, os derivados de ácido borônico seriam substituídos com os iodetos ou brometos de arilo.

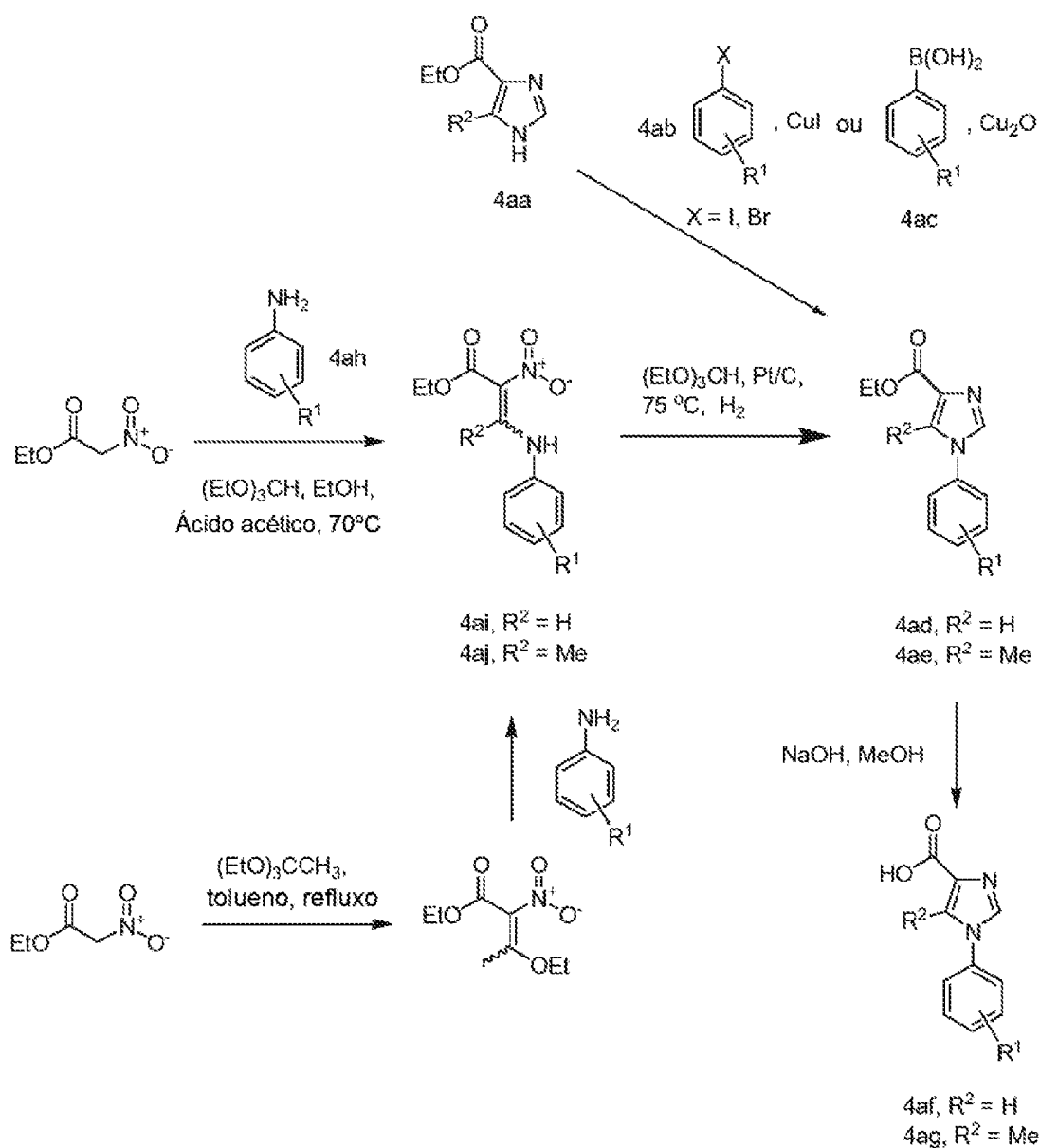
Esquema 4



Ácidos de imidazol desta invenção, tais como 4af e 4ag podem ser preparados como delineado no Esquema 4a. O acoplamento de Ullman entre um imidazol 4aa apropriadamente substituído e um halogeneto de arilo 4ab apropriadamente substituído pode fornecer os derivados de imidazol 4ad e 4ae numa etapa. A hidrólise do éster irá gerar os ácidos de imidazol 4af e 4ag. Alternativamente, um imidazol 4aa substituído apropriadamente pode ser acoplado a um ácido arilborônico 4ac substituído apropriadamente, utilizando um procedimento modificado descrito por Sreedhar (Synthesis, 5:795 (2008)). Abordagens alternativas para os derivados de imidazol 4ad e 4ae podem ser conseguidas utilizando um procedimento modificado descrito por Gomez-Sanchez (J.

Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987)). A condensação do nitroacetato de etilo, ortoformato de trietilo, e uma anilina apropriadamente substituída (4ah) pode proporcionar acetato de 3-arilamino-2-nitroacrilato 4ai. O acetato de derivados de 3-aril-2-nitrocrotonato 4aj pode ser preparado por reação de acetato de 3-etoxi-2-nitrocrotonato com um anilina 4ah apropriadamente substituída. A reação de compostos 4ai e 4aj com ortoformato de trietilo e platina sobre carbono sob uma atmosfera de hidrogénio a temperatura elevada pode dar origem aos derivados de imidazol 4ad e 4ae. A hidrólise do éster irá gerar os ácidos de imidazol 4af e 4ag.

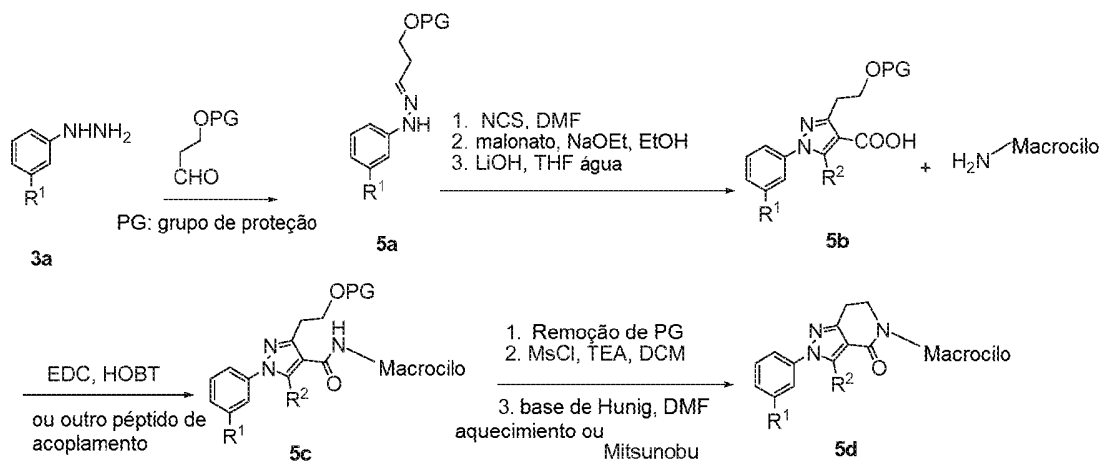
Esquema 4a



Os intermediários de pirazol bicíclicos da presente invenção podem ser construídos por meio da metodologia delineada no Esquema 5. A reação da hidrazina (3a) com um aldeído apropriado deve proporcionar a hidrazona 5a que em cloração com NCS seguido por condensação com um malonato apropriado deve levar a pirazol tal como 5b. O acoplamento do ácido necessário com aminas macrocíclicas desta invenção deve levar a pirazol carboxamida 5c que pode ser convertida para os compostos da presente invenção através de métodos

descritos ou conhecidos pelos peritos na especialidade.

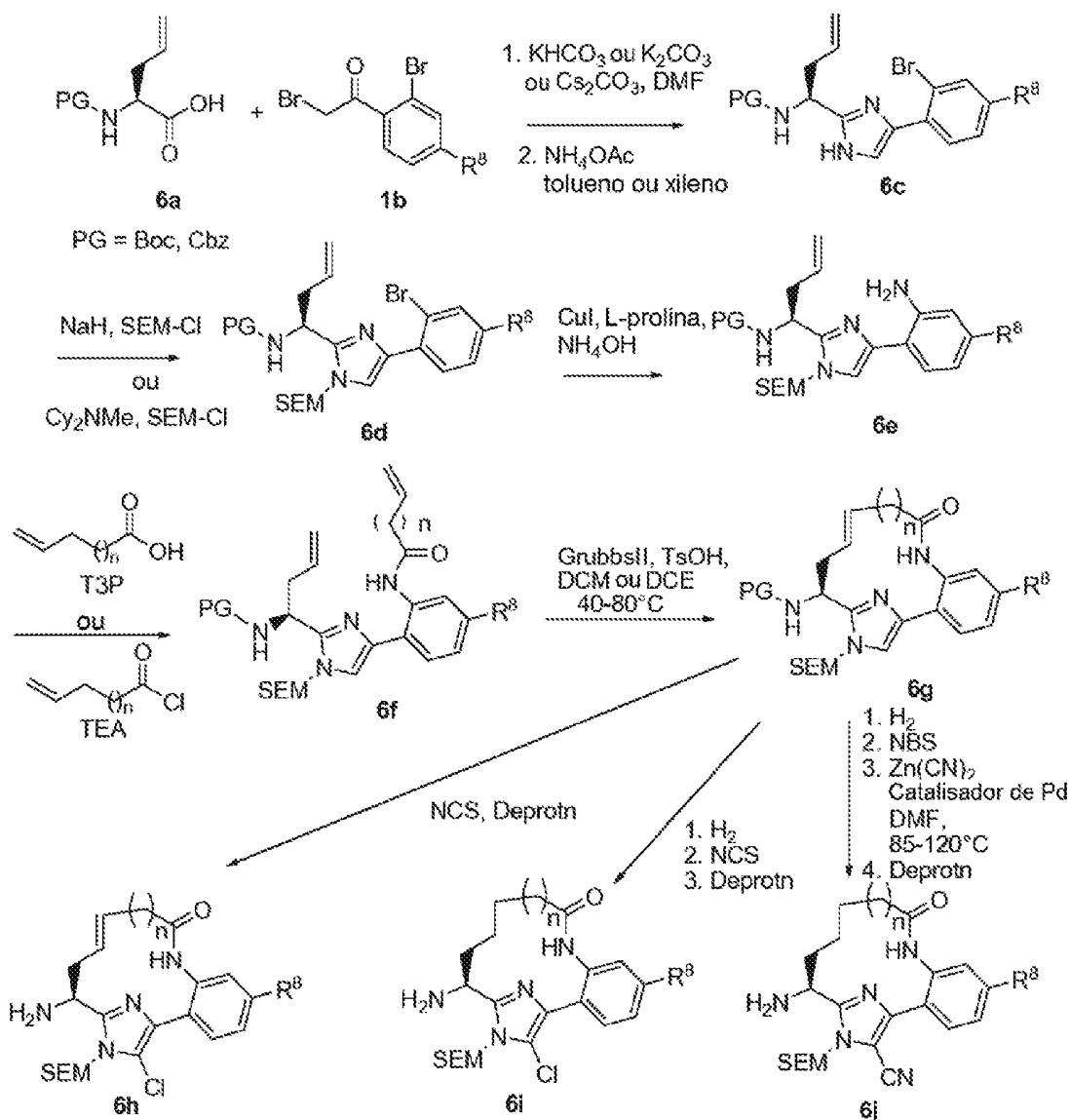
Esquema 5



Intermediários para a preparação de compostos desta invenção em que o anel B é um anel de imidazol, podem ser preparados a partir de um alilglicina N-protégida apropriadamente (6a) de acordo com o método geral descrito no Esquema 6 (Contour- Galcera et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(5):741-745 (2001)). A condensação de 6a com uma bromoacetofenona adequadamente substituída (1b) na presença de uma base adequada, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> num solvente adequado tal como DMF proporciona um intermediário de cetoéster que pode ser ciclizado para se obter um imidazol (6c) por aquecimento na presença de excesso de acetato de amónio num solvente tal como tolueno ou xileno. Esta última transformação pode ser convenientemente realizada em pequena escala a 160 °C num reactor de micro-ondas ou em maior escala por aquecimento a refluxo da mistura durante a remoção de água através de uma armadilha de Dean-Stark. O resultante intermediário imidazol (6c) é então protegido por tratamento com o SEM-Cl na presença de uma base, tal como hidreto de sódio ou diciclo-hexilmetilamina, num solvente tal como THF ou DCM. O brometo de arilo (6d) é então convertido na correspondente anilina (6e) por aquecimento num recipiente vedado com hidróxido de amónio em excesso, na presença de iodeto de cobre, uma base tal

como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  e uma quantidade catalítica de prolina em DMSO como solvente. A acilação de 6e com o ácido alquenóico adequado e um agente de acoplamento, tal como T3P ou reagente BOP, ou em alternativa, por tratamento com um cloreto de ácido alcenóico na presença de uma base, tal como TEA ou DIEA fornece dieno 6f, que sofre metátese de fechamento do anel, por aquecimento em solução diluída, na presença de ácido p-tolueno sulfónico e catalisador de Grubbs II num solvente adequado, tal como DCM ou DCE para fornecer o correspondente macrociclo (6g) (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)). Alternativamente, o RCM pode ser executado num micro-ondas a temperaturas elevadas sem pTsOH. A cloração no anel de imidazol com NCS, ou redução inicial da ligação dupla seguido de cloração, e a desproteção, proporciona intermediários 6h e 6i, respetivamente. Alternativamente, para os compostos em que  $\text{R}_{10} = \text{CN}$ , a hidrogenação catalítica de 6g seguido de bromação com NBS à temperatura ambiente e subsequente cianação catalisada por paládio e a desproteção, proporciona 6j intermediário. Os intermediários 6h-j podem ser convertidos em compostos desta invenção seguindo as etapas descritas no Esquema 15.

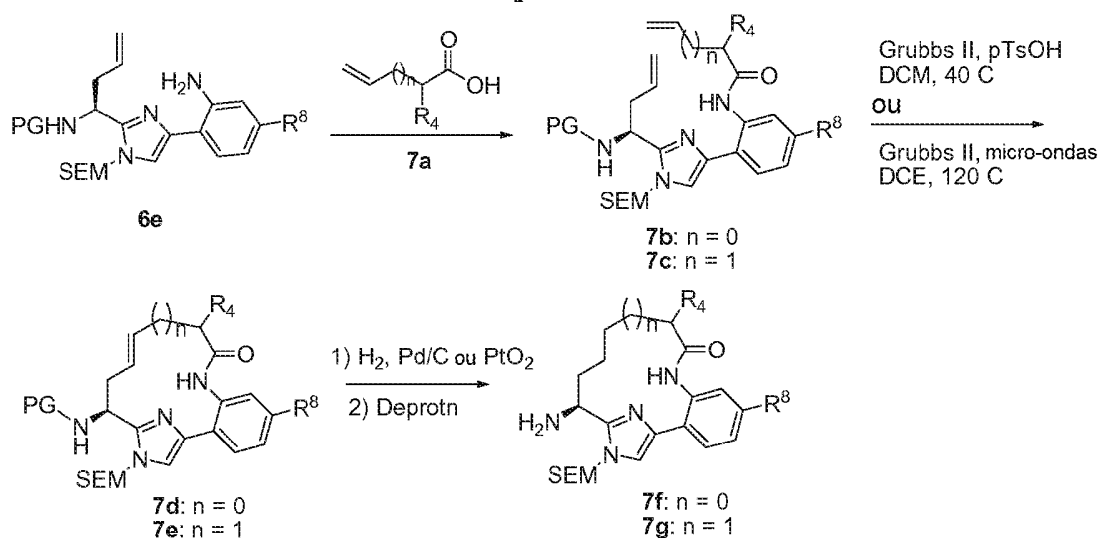
## Esquema 6



Imidazol representativo contendo intermediários de amida macrociclos úteis para a síntese de compostos desta invenção encontram-se descritos no Esquema 7. A 6e anilina pode ser acoplada com um ácido carboxílico 7<sup>a</sup> adequadamente substituído utilizando anidrido propano fosfônico (T3P) para dar a amida 7b (n=0) e 7c (n=1). Utilizando um procedimento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), 7b e 7c, após pré-tratamento com p-TsOH para formar o ião imidazolínio, podem ser ciclizados através de metatase de fechamento de anel utilizando um

catalisador, tal como Grubbs (II), num solvente adequado, tal como DCM, DCE, ou tolueno à temperatura elevada, para dar os macrociclos contendo imidazol 7d (n=0) e 7e (n=1). O alceno pode então ser reduzido com hidrogénio sobre um ou outro de paládio sobre carbono ou óxido de platina e a desproteção subsequente com TFA em DCM fornece amina 7f e 7g. Os compostos das fórmulas 7f e 7g, podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

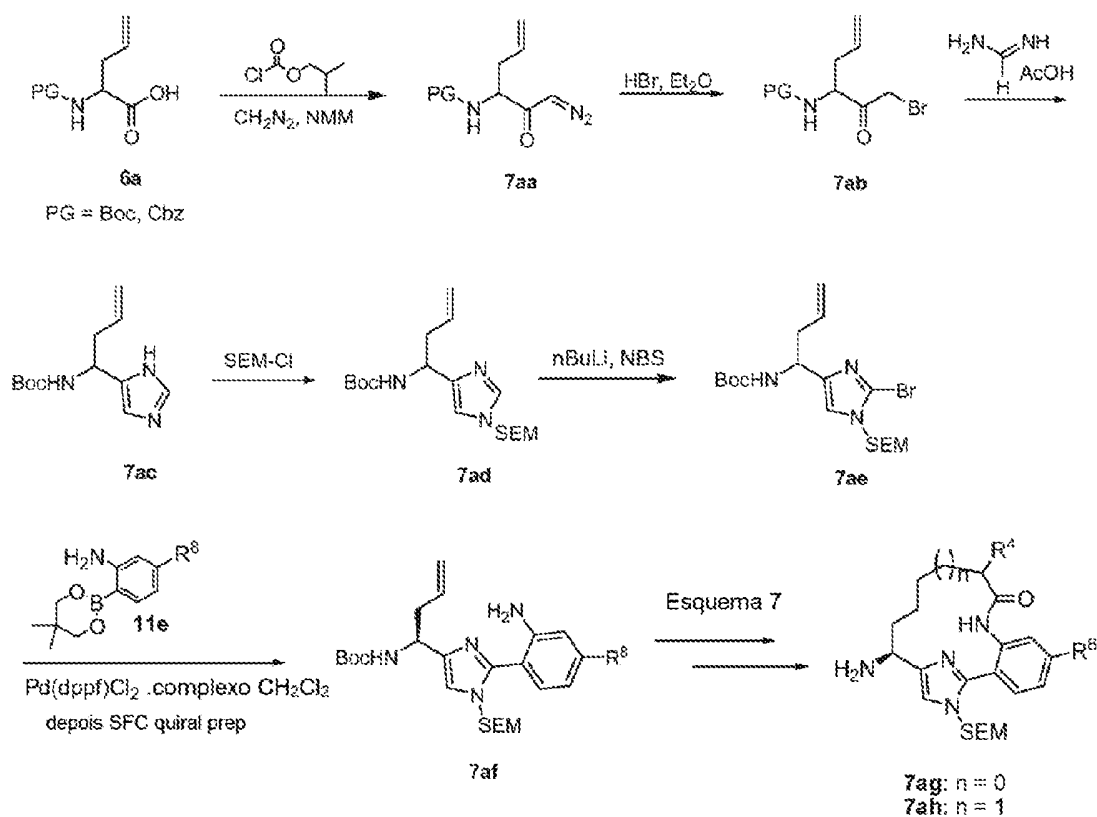
Esquema 7



Imidazol regioisomérico representativo contendo intermediários de amida macrociclos úteis para a síntese de compostos desta invenção encontram-se descritos no Esquema 7a. Um alilglicina 6a N-protegida de forma adequada pode ser convertida para a bromocetona 7ab em duas etapas. A condensação de 7ab com formamidina a uma temperatura elevada gera o imidazol 7ac. O imidazol 7ac pode ser protegido com SEM-Cl e depois desprotonação com n-BuLi e subsequente extinção com NBS fornece o bromo imidazol 7ae. O acoplamento de Suzuki-Miyaura entre bromo imidazol 7ae e um grupo arilo substituído apropriadamente ou ácido heteroaril borónico ou éster 11e na presença de uma base tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> utilizando um pré-catalisador, tal como um

complexo de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  proporciona, após a separação dos enantiômeros, anilina 7af. A anilina 7af pode ser convertida para 7ag e 7ah acordo com o Esquema 7. Os compostos das fórmulas 7ag e 7ah, podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

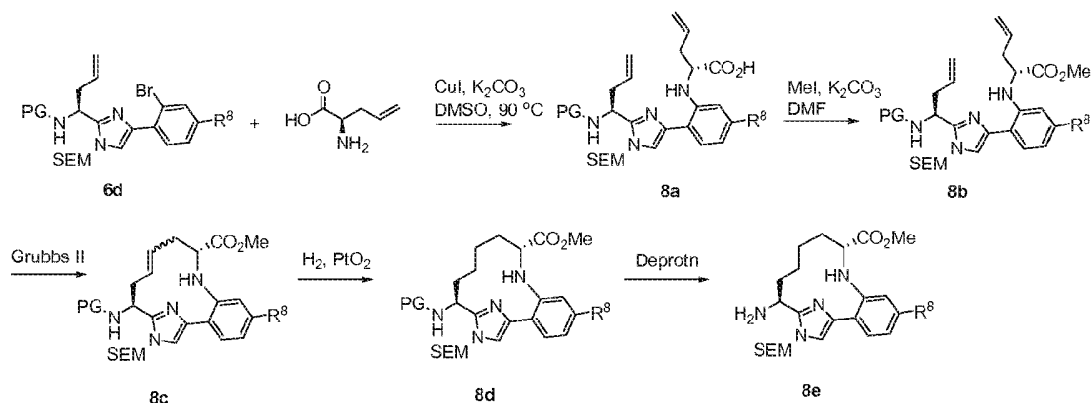
Esquema 7a



Alternativamente, os macrociclos contendo imidazol desta invenção podem ser derivados do intermediário 8e de acordo com o Esquema 8. Reação de acoplamento tipo Ullmann do composto 6d e alil glicina, seguido de metilação do ácido forneceria o análogo de anilina estendido 8b. A metátese de fechamento de anel do dieno 8b utilizando catalisador de Grubb II forneceria a olefina macrocíclica 8c. Posteriormente, a olefina macrocíclica 8c pode ser convertida no intermediário chave 8e por meio de hidrogenação e a desproteção seletiva do grupo de proteção de amina a partir do composto 8d. A amina 8e pode ser

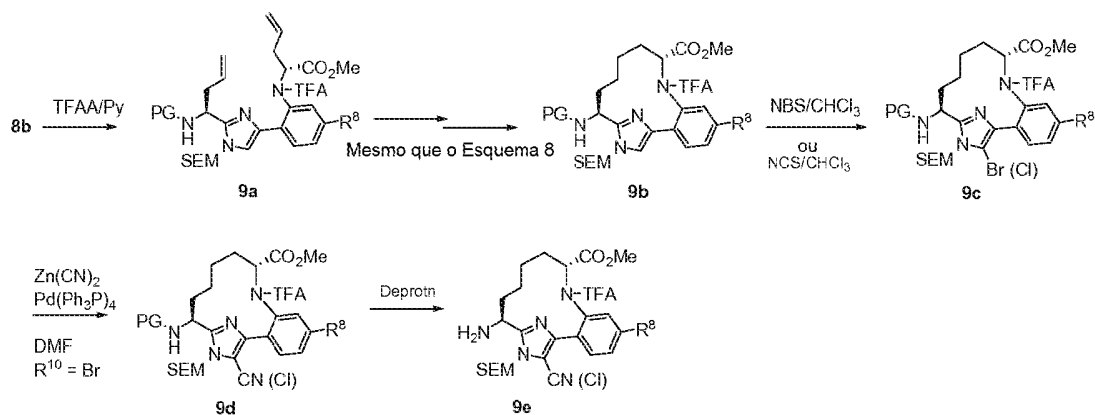
convertida para o correspondente carbamato cíclico ou outros análogos de acordo com os procedimentos descritos no Esquema 15. O outro diastereómero na posição de éster metílico pode também ser preparado da mesma maneira como descrito acima.

Esquema 8



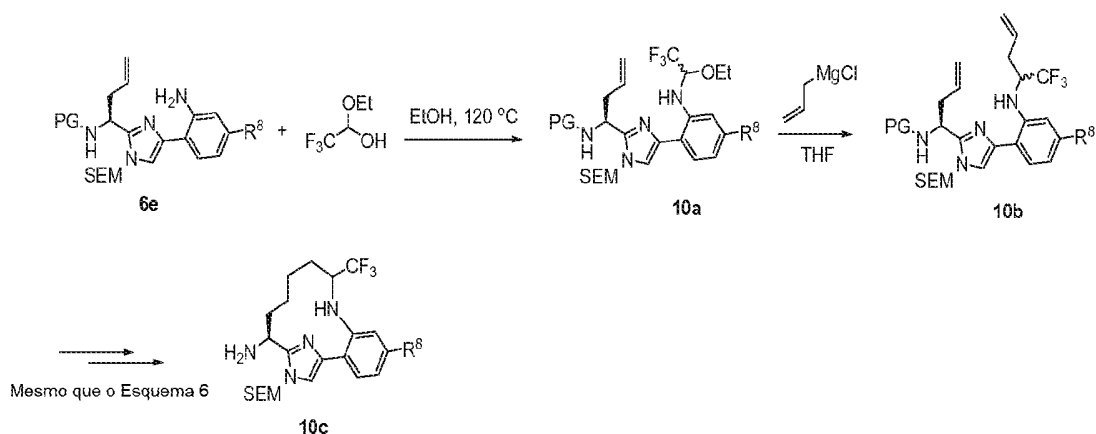
O análogo ciano ou cloro imidazol de intermediário 8e pode ser obtido por uma sequência ligeiramente modificada do Esquema 9. O azoto da anilina no composto 8b pode ser protegido com um grupo trifluoroacetilo (TFA) com a finalidade de suprimir a bromação ou cloração no grupo fenilo durante a conversão de composto 9b a 9c. Seguindo a mesma sequência como delineado no Esquema 8, a anilina resultante protegida 9a pode ser convertida no composto macrocíclico 9b. A bromação ou cloração de 9b com NBS ou NCS respectivamente proporciona os intermediários 9c. Para os compostos em que R<sup>10</sup> é CN, o brometo 9c é convertido para o cianoimidazol 9d por cianação catalisada por paládio como descrito no Esquema 6 acima. A remoção seletiva do grupo de proteção a partir do composto 9d fornece os intermediários de amina 9e. Por exemplo um grupo de proteção Boc pode ser removido seletivamente, quer sob condições moderadamente ácidas ou termicamente por aquecimento em trifluoroetanol num micro-ondas a 150 °C. O intermediário 9e pode ser convertido nos compostos finais descritos nesta invenção de acordo com o Esquema 15.

## Esquema 9

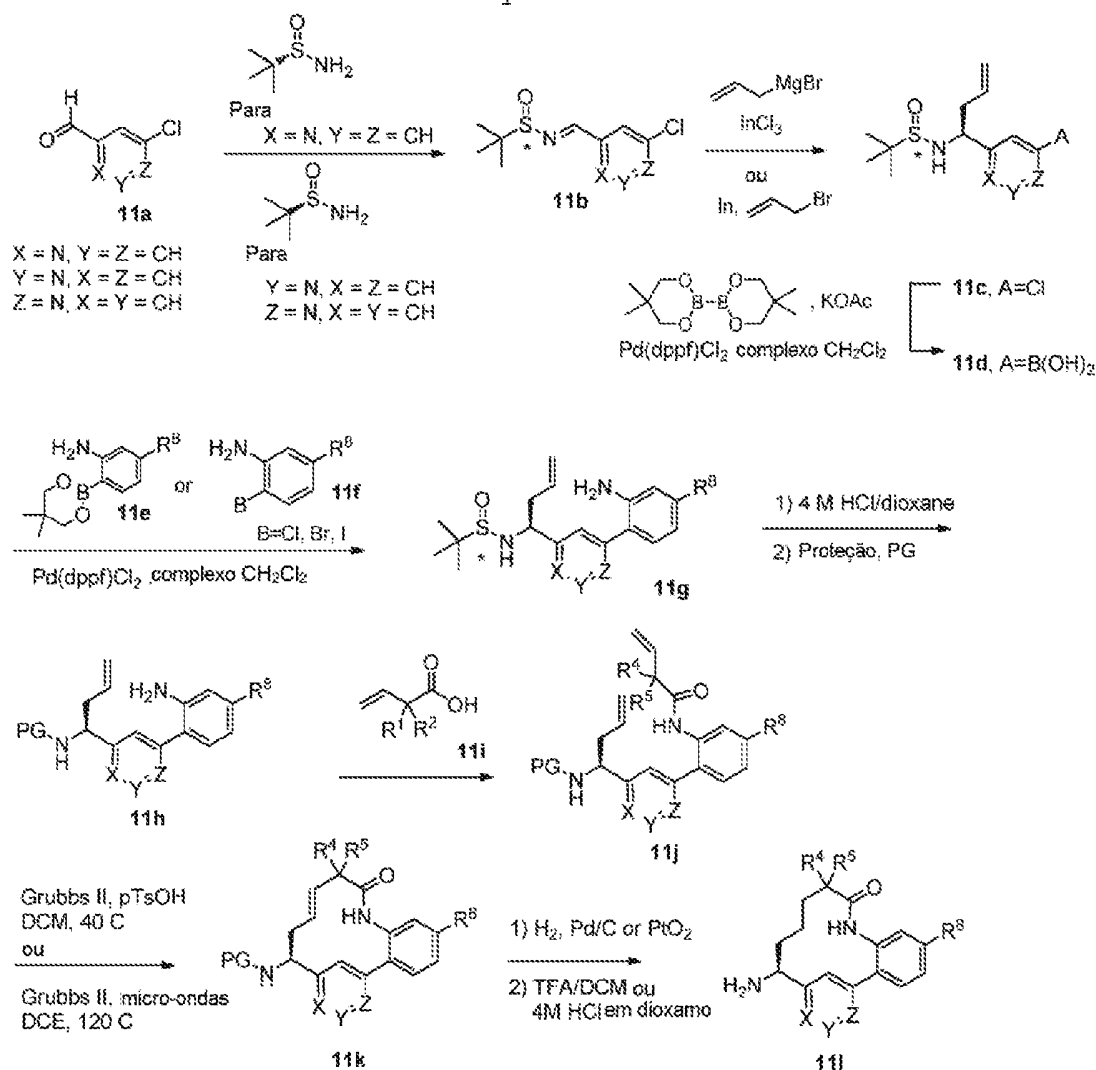


Alternativamente, os compostos de imidazol da presente invenção podem ser derivados a partir de intermediários trifluorometilo substituído macrociclos, 10c que podem ser preparado a partir da anilina 6e acordo com a sequências descrita no Esquema 10. A reação de condensação da anilina com trifluoroacetaldeído etil hemiacetal 6e fornece o amina 10a. O tratamento de 10a com reagente de Grignard de aliilo, proporciona a anilina 10b, que é em seguida convertida para o composto alvo 10c através da sequência descrita no Esquema 6.

## Esquema 10



Esquema 11



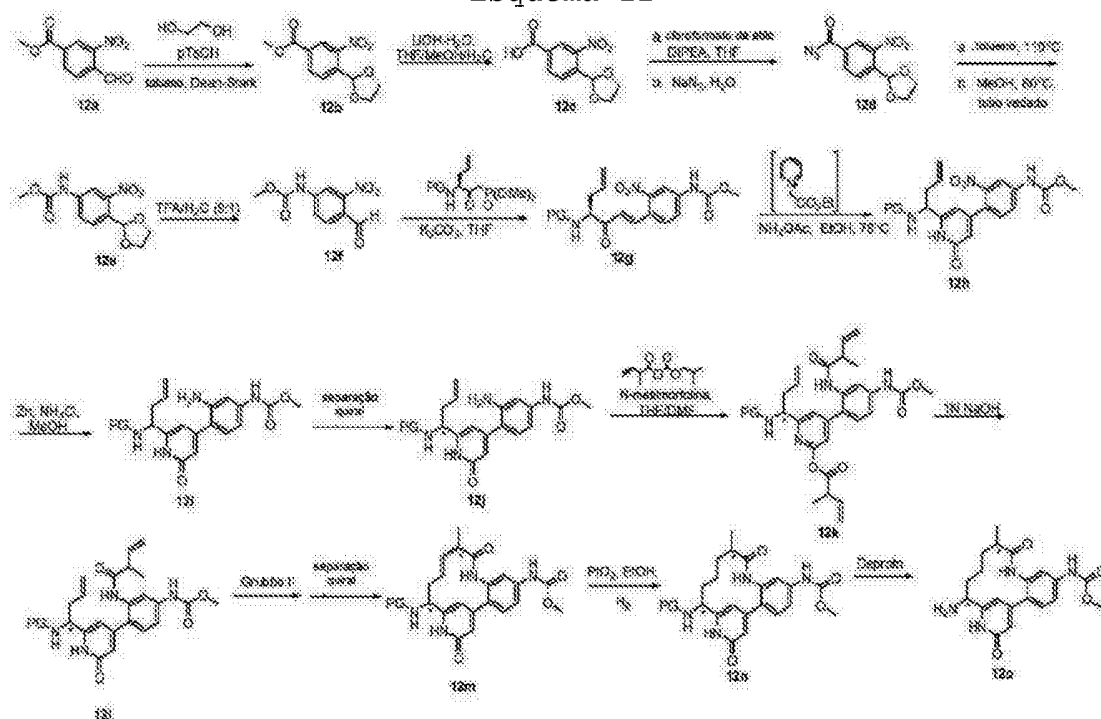
Os compostos representativos da presente invenção em que o anel B é um heterociclo de seis membros (exemplo - piridina) podem ser derivados a partir dos intermediários **11l**, cuja síntese é descrita no Esquema 11. A condensação do aldeído **11a** (X = N) preparado de acordo com uma versão modificada procedimento descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996)), com (S)-2-metil- propano-2-sulfinamida, na presença de sulfato de cobre anidro num solvente tal como DCM dá a sulfinimina **11b** (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999)). Utilizando um procedimento modificado descrito por Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)),

reagentes de Grignard adequadamente substituídos, por exemplo, brometo de alilmagnésio, podem ser adicionados à sulfinimina **11b** para dar uma sulfinamida **11c**, como uma mistura de diastereómeros que podem ser separados em várias fases da sequência. A diastereo-seletividade para a adição de brometo de alilmagnésio à sulfinimina **11b** pode ser melhorada pelo emprego de cloreto de índio (III) de acordo com um procedimento modificado de Xu (Xu, M-H, Organic Letters, 10(6): 1259 (2008)). O acoplamento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **1c** e um ácido heteroaril borónico arilo adequadamente substituído ou éster **11e** na presença de uma base tal como fosfato de potássio, numa mistura de solventes, tais como DMSO e H<sub>2</sub>O, ou DMF, utilizando um pré-catalisador tal como complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporciona **11g**. Alternativamente, o acoplamento de Suzuki-Miyaura entre o ácido borónico **11d** e um halogeneto de heteroarilo ou arilo apropriadamente substituído **11f** pode ser utilizado para preparar **11g**. A interconversão do grupo de proteção pode ser conseguida em duas etapas para dar **11h**. Alternativamente, a interconversão do grupo de proteção pode ocorrer inicialmente em **11c** seguido do acoplamento de Suzuki-Miyaura. A anilina **11h** pode, em seguida, ser acoplada com um ácido carboxílico apropriadamente substituído **11i** utilizando T3P e uma base, tal como piridina, para dar a amida **11j**. Utilizando um procedimento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), **11j**, após pré-tratamento com ácido p-toluenossulfónico para formar o ião piridínio, podem ser ciclizados através de metátese de fechamento de anel utilizando um catalisador, tal como Grubbs (II), num solvente adequado, tal como DCM, DCE, ou tolueno à temperatura elevada, para dar o macrociclo contendo piridina **11k**. O alceno pode ser reduzido com hidrogénio sobre um ou outro de paládio sobre carbono ou óxido de platina, e a desproteção subsequente com TFA em

DCM ou HCl a 4 M em dioxano proporciona amina **111**. Os compostos das fórmulas **111** podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

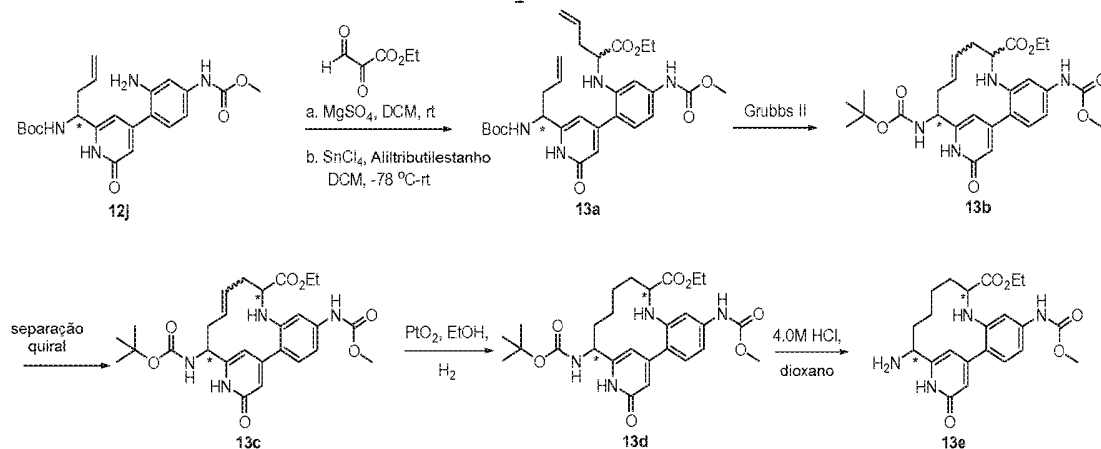
Macrosciclos contendo piridina adicional úteis para a síntese de compostos desta invenção também podem ser preparados de acordo com o Esquema 11. Nos casos em que o núcleo de piridina é uma 4-piridina ( $Z = N$ ) em vez da 2-piridina ( $X = N$ ), a conversão de 11h a 11j pode ser facilmente conseguida através da utilização de um cloreto de ácido de 11i. Os intermediários de fórmulas 11g onde  $R^8 = NO_2$  podem ser modificadas ainda mais para dar os intermediários em que  $R^8 = NH CO_2-C_{1-4}$  alquilo quer antes do acoplamento com o ácido 11i ou após o acoplamento com ácido. A redução do grupo nitro a um grupo amino pode ser conseguida com um agente redutor (por exemplo,  $Zn-NH_4Cl$ ) num solvente inerte (por exemplo, MeOH) para dar um intermediário de fórmula 11g onde  $R^8 = NH_2$ . Estes derivados anilino podem ser acoplados com chloroalcanoatos da fórmula  $ClCO_2-C_{1-4}$  alquilo na presença de uma base (por exemplo, DIEA) num solvente inerte (por exemplo, DCM) para dar intermediários onde  $R^8 = NH CO_2-C_{1-4}$  alquilo.

Esquema 12



O análogo de éster amino 13e foi obtido a partir do intermediário chave 12j seguindo a sequência descrita no Esquema 13. A formação de imina por etapas de 12j com 2,3-dioxopropanoato de etilo seguido pela adição de aliltributilestanho sob condições de cloreto de estanho (IV) proporcionou o precursor de RCM 13a. Seguindo a mesma sequência no Esquema 12, 13a pode ser convertido no intermediário crítico 13e ao longo de várias etapas. Outros intermediários macrocíclicos tais como 13e, em que o éster é substituído com uma variedade de substituintes também pode ser construídos de modo semelhante e seguindo a sequência de reações descritas acima podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

Esquema 13



Métodos para a síntese de uma grande variedade de compostos de piridina substituídos úteis como materiais de partida para a preparação de compostos da presente invenção são bem conhecidos na especialidade e têm sido extensivamente revistos. (Para exemplos de métodos úteis para a preparação de materiais de partida de piridina veja-se: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, Nova Iorque (1974); Boulton, A.J. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, Nova Iorque (1984); McKillop, A., ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, Nova Iorque (1996)).

Nos casos em que os ácidos borónicos adequadamente substituídos não são comercialmente disponíveis, uma modificação a esta aproximação pode ser adotado, em que um halogeneto de arilo é submetido a um acoplamento mediado por palio com uma espécie diboro, tal como bis (pinacolato) diboro ou bis (neopentil glicolato) diboro para fornecer o 4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolano correspondente ou os intermediários 5,5-dimetil- [1,3,2] dioxaborolano utilizando o método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Alternativamente, este mesmo

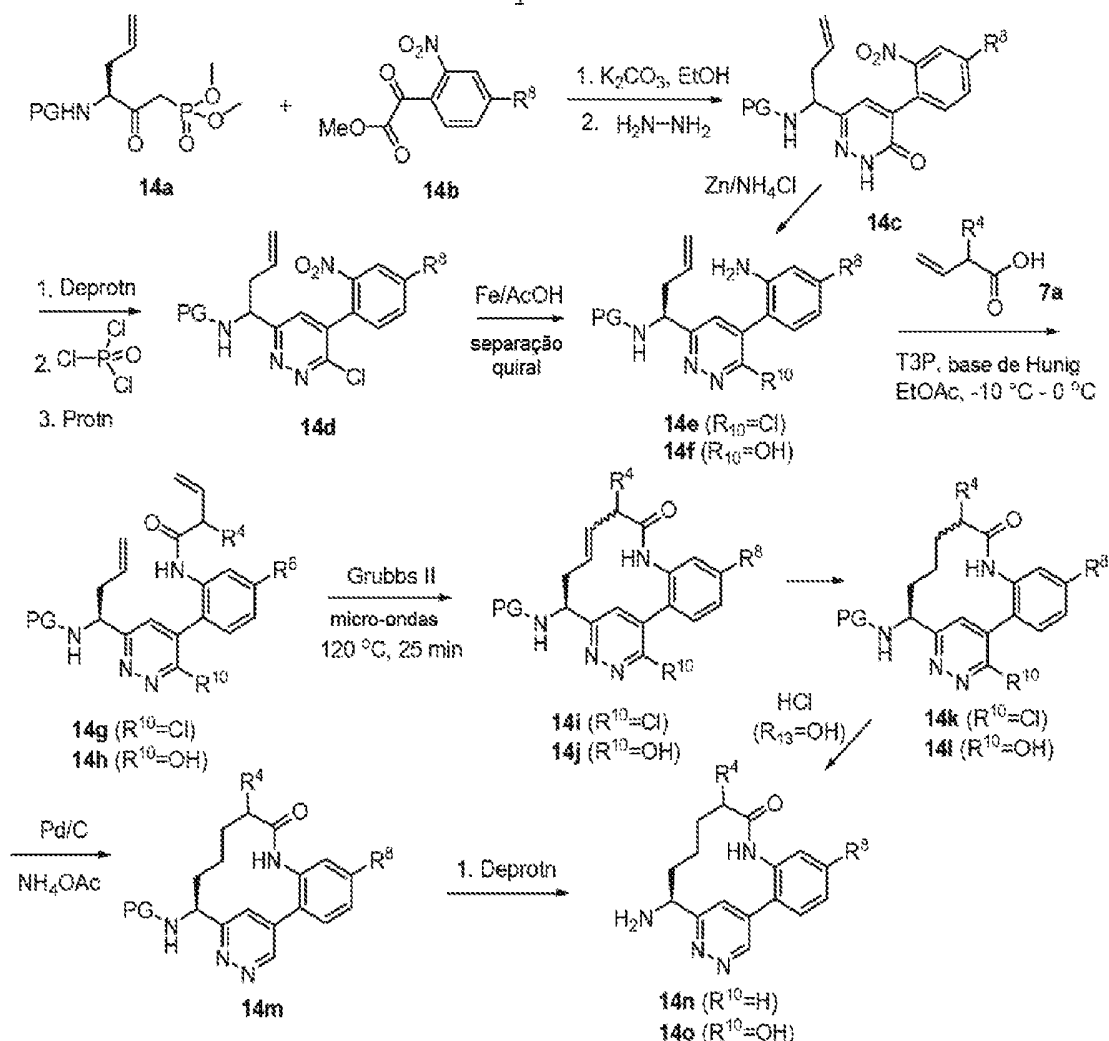
intermediário pode ser preparado por reação do halogeneto intermediário com a dialcoxihidrobórano correspondente como descrito por Murata et al. (J. Org. Chem., 62(19):6458-6459 (1997)). Os intermediários de pinacolato de boro podem ser utilizados em lugar dos ácidos borônicos de acoplamento para os halogenetos de arilo ou triflatos de heteroarilo. O pinacolato de boro intermediário pode ser convertido nos ácidos borônicos. Alternativamente, os ácidos borônicos correspondentes podem ser preparados por permuta de metal-halogéneo do halogeneto de arilo heteroarilo, extinguindo com um reagente trialcoxiborato, e tratamento em meio aquoso para proporcionar os ácidos borônicos (Miyaura, N. et al., Chem. Rev., 95:2457 (1995)).

Observa-se também que o âmbito da síntese de intermediário pode ser ainda estendido fora da utilização da metodologia de acoplamento de Suzuki-Miyaura uma vez que os triflatos ou halogenetos de arilo precursores descritos acima também são precursores para metodologias de acoplamento cruzado do tipo Stille, Negishi, Hiyama, e Kumada (Tsuji, J., Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1996)).

Macrociclos contendo piridazina e piridazinona adicionais podem ser preparados de acordo com o Esquema 14. A condensação do sal de potássio de 14a com um  $\alpha$ -cetoéster 14b adequadamente substituído, que está comercialmente disponível ou é preparado utilizando um procedimento modificado descrito por Domagala (Tetrahedron Lett., 21:4997-5000), num solvente tal como THF gera o derivado de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado, a qual pode então ser condensada com um derivado de hidrazina adequadamente substituída para dar piridazinona 14c. O grupo nitro pode então ser reduzido à anilina 14f com zinco e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em metanol. A piridazinona 14c pode ser convertida para cloropiridazina 14d pela

desproteção do grupo de proteção de amina, seguido de tratamento com  $\text{CHCl}_3$ , depois reprotção. O grupo nitro pode ser reduzido à anilina 14e com ferro e  $\text{AcOH}$ . As anilinas 14e e 14f podem então ser acopladas com um ácido carboxílico 7<sup>a</sup> adequadamente substituído utilizando T3P para dar a amida 14g ( $R_{10} = \text{Cl}$ ) e 14h ( $R_{10} = \text{OH}$ ), respetivamente. 14g e 14h podem, então, ser ciclizados através de metátese de fechamento de anel utilizando um catalisador, tal como Grubbs (II), num solvente adequado, tal como DCM, DCE, ou tolueno à temperatura elevada, para dar o macrociclo 14i ( $R_{10} = \text{Cl}$ ) e 14j ( $R_{10} = \text{OH}$ ), respetivamente. Os alcenos resultantes podem então ser reduzidos com hidrogénio sobre um ou outro de paládio sobre carbono ou óxido de platina para dar 14k e 14l. 14k pode ser reduzido com acetato de amónio e paládio sobre carbono para reduzir o cloro para dar 14m. A desproteção subsequente de 14m e 14l proporciona aminas 14n ( $R_{10} = \text{H}$ ) e 14o ( $R_{10} = \text{OH}$ ). Os compostos das fórmulas 14n e 14o, podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

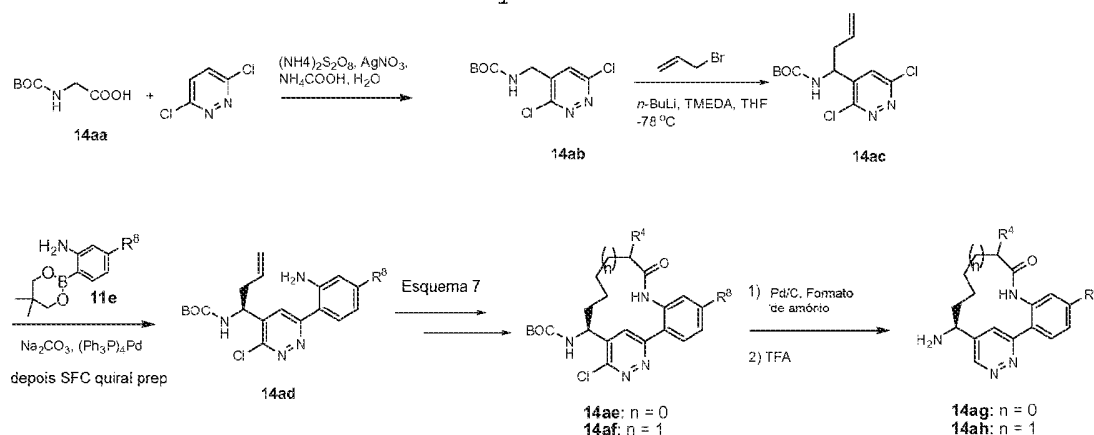
Esquema 14



Piridazina regioisomérica representativa contendo intermediários de amida macrociclos úteis para a síntese de compostos desta invenção encontram-se descritos no Esquema 14a. Utilizando uma modificação da reação de Minisci descrita por Cowden (Org. Lett., 5:4497-4499 (2003)), uma glicina apropriadamente protegida 14aa e 3,6-dicloropiridazina podem ser acopladas a uma temperatura elevada na presença de nitrato de prata, persulfato de amônio, e um ácido, tal como formato de amônio, num solvente, tal como água ou uma mistura de água/dimetilformamida, para dar compostos da fórmulas 14ab. O composto 14ab pode ser adicionalmente funcionalizado por

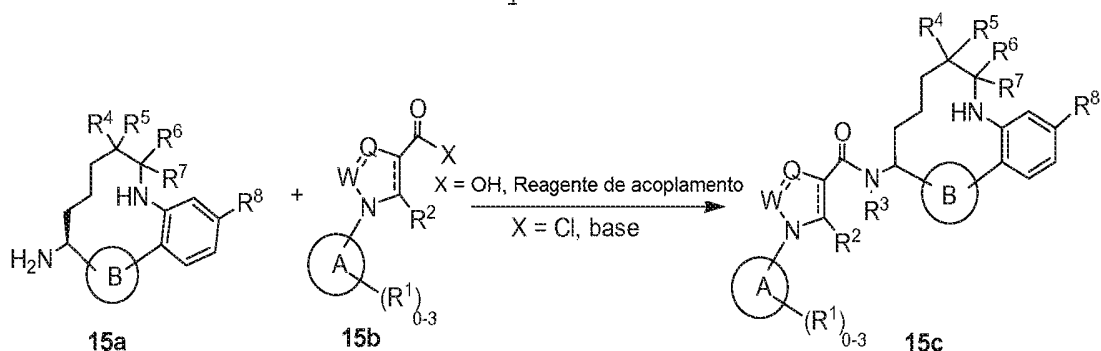
desprotonação com *n*-BuLi e subsequente alquilação com um halogeneto de alquilo apropriadamente substituído, por exemplo, brometo de alilo, para dar o composto 14ac. O acoplamento de Suzuki-Miyaura entre cloropiridazina 14ab e um grupo arilo substituído apropriadamente ou ácido heteroaril borônico ou éster 11e na presença de uma base tal como carbonato de sódio utilizando um pré-catalisador, tal como um  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  proporciona, após a separação dos enantiômeros, anilina 14ad. A anilina 14ad pode ser convertida para 14ae e 14af acordo com o Esquema 7. A hidrogenólise do cloro sob condições de hidrogenação de transferência e Boc-desproteção dará os compostos 14ag e 14ah. Os compostos das fórmulas 14ag e 14ah, podem ser convertidos em compostos desta invenção de acordo com o Esquema 15.

Esquema 14a



Os compostos representativos desta invenção podem, então, ser preparados como se mostra no Esquema 15, utilizando intermediários preparados nos Esquemas 2 a 13. Os vários ácidos substituídos representados pela fórmula geral 15b podem ser acoplados com tanto as aminas macroclicos de 6 como de 5 membros representados por 15a utilizando os reagentes de acoplamento ou convertendo-os em cloreto de ácido (como reagente de Vilsmeier) e em seguida o tratamento da mistura com uma base para se obter os macroclicos desejados desta invenção.

Esquema 15



A purificação de intermediários e produtos finais foi levada a cabo através de cromatografia de fase normal ou reversa. A cromatografia de fase normal foi realizada utilizando cartuchos de  $\text{SiO}_2$  pré-embalados que eluíram com gradientes tanto de hexanos como de EtOAc ou DCM e MeOH a menos que seja indicado de outra forma. HPLC de fase inversa preparativa foi realizada utilizando colunas C18 eluindo com gradientes de solvente A (90% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 10% de MeOH, 0,1 % de TFA) e Solvente B (10% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 90% de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) ou com gradientes de solvente A (90% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 10% de ACN, 0,1 % de TFA) e Solvente B (10% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 90% de ACN, 0,1% de TFA, UV 220 nm) ou com gradientes de solvente A (98% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 2% de ACN, 0,05 % de TFA) e Solvente B (98% de ACN, 2% de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,05% de TFA, UV 220 nm) (ou) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, 25 min gradiente desde 0-100% B. A =  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ACN} \rightarrow \text{TFA}$  90:10:0.1. B =  $\text{ACN} \rightarrow \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{TFA}$  90:10:0,1.

A menos que seja indicado de outro modo, as análises dos produtos finais foi realizada por meio de HPLC analítica de fase reversa.

Método A: Uma maioria de corridas de HPLC analíticas foram: SunFire (3,0 x 150 mm) (gradiente de 15 min de - 95:5  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ACN}$  - a 95:5 ACN  $\rightarrow \text{H}_2\text{O}$  -0,05% de TFA).

Método B: ZORBAX® (4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 min - 10:90 MeOH  $\rightarrow \text{H}_2\text{O}$  a 90:10 MeOH  $\rightarrow \text{H}_2\text{O}$ , 0,2% de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )

Método C: PHENOMENEX® Luna 5  $\mu$  4,6 x 50 mm (gradiente 4

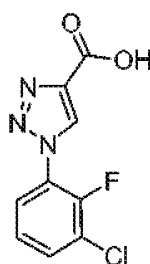
min de - 10:90 ACN  $\rightarrow$  H<sub>2</sub>O a 90:10 ACN  $\rightarrow$  H<sub>2</sub>O - 0,1% de TFA)  
 Método D: coluna SunFire (3,5  $\mu$ m C18, 3,0 x 150 mm). O gradiente de eluição (1,0 mL/min) desde 10-100% de Solvente B durante 10 min e, em seguida 100% de solvente B durante 5 min foi utilizado. O solvente A é (95% de água, 5% de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) e Solvente B (5% de água, 95% de acetonitrilo, 0,05% de TFA, UV 254 nm).

Método E: coluna SunFire (3,5  $\mu$ m C18, 3,0 x 150 mm). O gradiente de eluição (1,0 mL/min) desde 10-100% de Solvente B durante 12 min e, em seguida 100% de solvente B durante 3 min foi utilizado. O solvente A é (95% de água, 5% de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) e Solvente B (5% de água, 95% de acetonitrilo, 0,05% de TFA, UV 254 nm).

Uma maioria de corridas de espectros de massa foram: LCMS(ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> PHENOMENEX® Luna C18 (2 x 30 mm) (gradiente de 2 min de 90% de H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  10% de MeOH  $\rightarrow$  0,1% de TFA a 90% de MeOH  $\rightarrow$  10% de H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  0,1% de TFA) (ou) BEH C18 2,1x50 mm - gradiente de 2 min desde 0-100% B. (A: 90%  $\rightarrow$  10%  $\rightarrow$  0,1 H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  ACN  $\rightarrow$  TFA; B: 90%  $\rightarrow$  10%  $\rightarrow$  0,1 ACN  $\rightarrow$  H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  TFA).

Intermediário 1

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

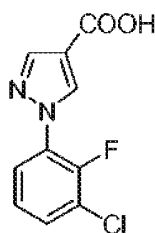


Intermediário 1. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: 3-cloro-2-fluoro anilina foi dissolvida em TFA (4 ml) e H<sub>2</sub>O (2 ml) foi adicionado à solução acima. A mistura foi então arrefecida até 0 °C e a isto foi adicionado uma solução aquosa pré-dissolvida (2 ml) de NaNO<sub>2</sub> gota a gota para garantir que a temperatura

não se eleva acima de 5 °C. A mistura de reação foi agitada a esta temperatura durante 0,5 h seguido da adição de NaN<sub>3</sub> sólido em porções. A mistura de reação foi agitada em frio e então deixada a aquecer até ta durante a noite. A mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e extraída a azida com EtOAc (2x50 ml), seca e evaporada até uma massa sólida (1,1 g). O produto obtido foi dissolvido em DMSO (5 ml) num balão de micro-ondas e a isto foi adicionado L-prolina (0,02 g), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,1 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 g) e ascorbato de sódio (0,1 g) e excess de propiolato de t-butilo (3 ml). O balão foi vedado e aquecido a 75 °C durante a noite. A alíquota LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e extraída a camada orgânica com EtOAc (2x100 ml), lavada com salmoura (50 ml) e seca (MgSO<sub>4</sub>). O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica. O éster desejado foi isolado e concentrado, evaporado até um sólido castanho (0,98 g). O éster (0,2 g) foi dissolvido em DCM (2 ml) e a isto foi adicionado TFA (1 ml) e agitado à ta durante a noite. A alíquota LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura de reação foi depois extinta com H<sub>2</sub>O (50 ml) e a camada orgânica foi extraída com EtOAc (2x100 ml), seca e evaporada até uma massa sólida castanha. MS(ESI) *m/z*: 342,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1H), 7,60-7,55 (dt, 1H), 7,42-7,37 (dt, 1H), 7,28-7,23 (dt, 1H) ppm.

Intermediário 2

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazole-4-carboxílico



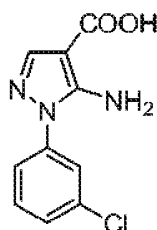
Intermediário 2A. 5-amino-1-(3-cloro-2-ftuorofenil)-

1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A uma mistura de cloridrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,67 g, 3,40 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,633 g, 3,72 mmol) e acetato de sódio (0,586 g, 7,12 mmol) à ta foi adicionado AcOH e H<sub>2</sub>O para formar uma suspensão. A mistura de reação foi continuada a agitar à ta durante 0,25 h e então aquecida a 100 °C durante a noite. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (200 ml) e um sólido castanho amarelado separado. Os sólidos foram filtrados e lavados meticulosamente com H<sub>2</sub>O. O resíduo foi re-dissolvida em DCM, seco e evaporado até um sólido castanho como o produto desejado (0,76 g, 78%). MS(ESI) *m/z*: 284,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,04 (m, 3H) ppm.

Intermediário 2. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazole-4-carboxílico: Uma mistura do Intermediário 2A (0,317 g, 1,117 mmol), isoamilnitrito (1,304 g, 11,14 mmol) em THF (20 ml) foi aquecido a 100 °C. Após 2 h, a mistura de reação foi concentrada à vácuo para render o produto bruto. Ao produto bruto foi adicionado NaOH (0,610 g, 10 Eq), MeOH e H<sub>2</sub>O. A mistura de reação foi agitada à ta durante 2 h. A mistura de reação foi então extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e o material de partida não reagido foi extraído com EtOAc (2x100 ml). A camada aquosa foi então acidificada com HCl (1 N) e então os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para dar o Intermediário 2 como uma massa sólida castanha. MS(ESI) *m/z*: 240,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H) ppm.

Intermediário 3

ácido 5-Amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

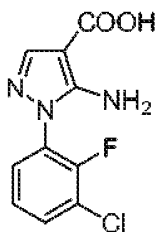


Intermediário 3A. Etil-5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato: (Ref: J. Heterocyclic Chem., 267 (1987)) A uma mistura de cloridrato de (3-clorofenil)hidrazina (2,328 g, 13 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (2,199 g, 13,00 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,797 g, 13,00 mmol) foi adicionado EtOH (20 ml). A suspensão foi então aquecida até refluxo e agitada a temperaturas de refluxo durante a noite. Após 20 h, a mistura de reação foi deitada em gelo- $H_2O$ . suspensão foi então filtrada e o sólido recolhido por meio de filtração foi seco à vácuo (50 °C) durante a noite para render um sólido castanho (2,93 g). MS(ESI)  $m/z$ : 266,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 3. ácido 5-Amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: (Referência: J. Heterocyclic Chem., 773 (2003)) Uma solução de Intermediário 3A (0,652 g, 2,454 mmol) e NaOH (0,613 g, 15,34 mmol) em EtOH (1,534 ml) e  $H_2O$  (13,80 ml) foi submetida a refluxo até a mistura de reação se tornar homogênea. Após 24 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e filtrada. O filtrado foi acidificado com HCl concentrado para dar uma suspensão que foi submetida a filtração. O sólido recolhido por meio de filtração foi lavado com  $H_2O$  e seco à vácuo (50 °C) durante 4 h para dar um sólido amarelo (0,51 g) como o produto desejado. MS(ESI)  $m/z$ : 238,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7. 64 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H) ppm.

Intermediário 4

ácido 5-Amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

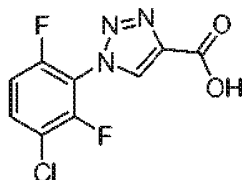


Intermediário 4A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Uma suspensão castanha de cloridrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) e 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,472 g, 2,79 mmol) em EtOH (2,54 ml) e trietilamina (0,707 ml, 5,08 mmol) foi aquecida até 85 °C. Após 4,5 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A reação foi concentrada para dar um sólido castanho. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o Intermediário 4A (0,185 g, 26Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ . 284,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 4. ácido 5-Amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Uma solução amarela opaca transparente do Intermediário 4A (0,184 g, 0,649 mmol) em MeOH (3,24 ml) e NaOH a 1,0 N (1,946 ml, 1,946 mmol) foi agitada à ta. Após 1 h, A reação foi aquecida até 50 °C. Após 8 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A solução laranja amarelo transparente foi concentrada para dar um sólido branco. O sólido branco foi dividido em porções entre EtOAc, água, e NaOH a 1,0 N e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 1,0 N e depois extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas, após a acidificação, foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o intermediário 4 (0,153 g, 92Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ . 256,0 (M+H)<sup>+</sup> e 258,0 (M+2+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s. l., 1H), 7,74 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H).

## Intermediário 5

ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



## Intermediário

5A:

(3-cloro-2,6-

difluorofenil)carbamato de terc-Butilo: ácido 3-cloro-2,6-difluorobenzoico (4,85 g, 25,2 mmol) foi dissolvido em THF (50 ml) e arrefecida até 0 °C. A esta solução foi então adicionado cloroformato de etilo (3,01 g, 27,7 mmol) seguido de TEA (3,86 ml, 27,7 mmol) e agitado à mesma temperatura durante 1 h. À suspensão que desenvolveu foi então adicionado NaN<sub>3</sub> em H<sub>2</sub>O (5 ml) gota a gota e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 1,25 h. Os sólidos foram separados da mistura de reação e deixou-se que os sólidos decantassem seguido de separação do decantado. O resíduo foi dissolvido em H<sub>2</sub>O (50 ml) e extraído com DCM (2x). A camada orgânica acima foi então combinada com o decantado, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi re-dissolvido em tolueno (50 ml) e aquecido a 110 °C. À solução acima foi adicionado t-BuOH (1,5 g) e submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (2,86 g, 43%). MS(ESI) m/z: 286,0 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (s, 1H), 7,03 - 6,72 (m, 1H), 6,10 - 5,83 (m, 1H), 1,57 - 1,37 (m, 9H) ppm.

## Intermediário 5B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-

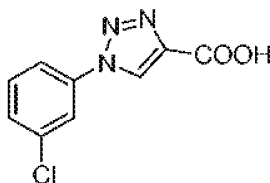
1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-Butilo: A uma solução de Intermediário 5A em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (1 ml) e agitada à ta durante 1 h. A mistura de reação foi então concentrada para render um óleo castanho que foi

redissolvido em TFA (5 ml) e arrefecido até 0 °C. A esta solução arrefecida foi então adicionado  $\text{NaNO}_2$  (0,209 g, 3,03 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) gota a gota. A mistura de reação foi deixada a agitar a 0 °C durante 0,5 h seguido da adição de  $\text{NaN}_3$  (0,394 g, 6,07 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). A mistura de reação foi continuada a agitar durante 2 h à mesma temperatura e então extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas combinadas foram secas e evaporadas até um óleo castanho. A azida da reação acima foi então dissolvida em DMSO (5 ml) e a esta solução foi adicionado propiolato de t-butilo (1,5 ml, 1,517 mmol),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,055g, 0,303 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,839 g, 6,07 mmol). A reação foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi então extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  e massa sólida separada. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica foi seca e evaporada até um óleo preto-acastanhado escuro. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica. O produto desejado foi isolado como óleo avermelhado (0,3 g, 62Å). MS(ESI)  $m/z$ : 316,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 5. ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 5B (0,3 g, 0,950 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (1 ml) e a mistura de reação foi agitada à ta durante 1 h. A mistura de reação foi então concentrada para render o produto bruto que foi purificado utilizando HPLC de fase reversa. MS(ESI)  $m/z$ : 260,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,94 (s, 1H), 7,85 (ddd,  $J$  = 9,3, 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,40 (td,  $J$  = 9,2, 2,0 Hz, 1H) ppm.

Intermediário 6

ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

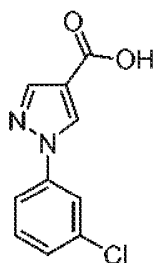


Intermediário 6A. 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: Nitrito de sódio (1,947 g, 28,2 mmol) dissolvido em H<sub>2</sub>O (5 ml) foi adicionado a uma solução fria (<5 °C) de TFA (20 ml) de 3-cloro anilina (3,6 g, 28,2 mmol). Após 0,5 h, azida de sódio (1,835 g, 28,2 mmol) dissolvida em H<sub>2</sub>O (1 ml) foi adicionada gota a gota à mistura de reação acima. A mistura de reação foi então agitada em frio durante 2 h e então extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x100ml). As camadas orgânicas foram então secas em MgSO<sub>4</sub> e concentradas a um óleo castanho (3,5g). Aproximadamente 1 g de a azida do produto bruto acima foi tomado num balão de micro-ondas. A isto foi adicionado propiolato de etilo (1,5 ml), DMSO (4 ml), carbonato de sódio (0,1 g) e L-prolina (0,1 g) e a mistura de reação foi aquecida a 75 °C durante a noite. A reação foi então extinta com H<sub>2</sub>O para precipitar os sólidos. Os sólidos foram filtrados e lavados com excess de H<sub>2</sub>O seguido de secagem sob vácuo to afford 1,3 g do éster de triazol desejado. MS(ESI) *m/z*: 252,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 6. ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução para o Intermediário 6A (0,3 g, 1,192 mmol) numa mistura de THF e H<sub>2</sub>O (1:1) foi adicionado LiOH e agitada à ta durante 1 h. Após 1 h, a mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (50 ml) e o material de partida não reagido foi extraído com EtOAc. A camada aquosa foi então acidificada e o ácido foi extraído com EtOAc (2x100 ml). As camadas orgânicas foram então secas em MgSO<sub>4</sub> e evaporadas a um óleo castanho que solidificou a ta. MS(ESI) *m/z*: 224,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,2 & 8,4Hz, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H) ppm.

## Intermediário 7

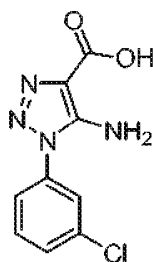
ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4 carboxílico



Intermediário 7. ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4 carboxílico: 1-(1-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanona foi dissolvida numa solução de MeOH e DMSO (5:1). A esta solução foi adicionada uma solução de NaOMe (2 N, 10 ml) seguido de lixívia (20 ml) e agitada à ta durante a noite. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (200 ml) e acidificada com HCl concentrado. Os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x100 ml) e concentrados para render um sólido castanho como o produto desejado. MS(ESI) *m/z*: 223,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36-7,38 (m, 1 H), 7,47 -7,51 (m, 1 H), 7,74 -7,77 (m, 1 H), 7,89 -7,90 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H) ppm.

## Intermediário 8

ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

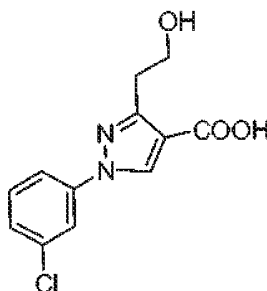


Intermediário 8. ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A azida foi preparada como descrito previamente (Intermediário 6) começando com 3-cloroanilina. A azida foi então tratada com 2-cianoacetato de terc-butilo sob condições de refluxo durante a noite.

Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e extraída com EtOAc (2x100 ml). As camadas orgânicas foram então secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas a um sólido castanho. O sólido castanho foi então redissolvido em DCM (2 ml) e a esta solução foi adicionado TFA (2 ml) e agitado à ta durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada e extinta com H<sub>2</sub>O para precipitar um sólido castanho. Os sólidos foram filtrados, lavados com excesso de MeOH e secos para render sólido branco acastanhado. MS(ESI) *m/z*: 238,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (sl, 1H), 7,37-7,34 (dd, *J* = 1,7 & 8,3Hz, 1H), 7,25-7,21 (t, 1H), 6,91-6,89 (d 1, 1H) ppm.

Intermediário 9

ácido 1-(3-Clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermediário

9A:

3-((terc-

Butildifenilsilil)oxi)propanal: A uma solução de terc-butildifenilsililcloreto (2,20 g, 8,0 mmol) em DCM/DMF (95:1) foi adicionado 1,3 propanodiol (2,010 g, 26,4 mmol) seguido de TEA (1,053 g, 10,43 mmol) e DMAP catalítico (0,049 g, 0,4 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi então extinta com H<sub>2</sub>O (200 ml) e os orgânicos foram extraídos com EtOAc (3x). O produto bruto numa solução de DCM (5 ml) foi adicionado lentamente a uma solução arrefecida (-78 °C) de cloreto de oxalilo (5,75 ml, 11,59 mmol) em DCM (20 ml). A mistura de reação foi continuada a agitar a -78 °C durante 20 min e então tratada com TEA (5,34 ml, 38,3 mmol) e então elevada

até ta lentamente. A mistura de reação foi então diluída com éter, lavada com ácido cítrico aquoso a 10Å seguido de salmoura. As camadas orgânicas então foram secas e concentradas para dar o produto desejado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 - 7,56 (m, 4H), 7,49 - 7,28 (m, 6H), 3,96 - 3,61 (m, 2H), 2,27 (s. l., 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H) 1,16 - 0,96 (m, 9H) ppm.

Intermediário 9B: (E)-1-(3-((terc-Butildifenilsilil)oxi)propilideno)-2-(3-clorofenil)hidrazina: Uma solução de cloridrato de (3-clorofenil)hidrazina e TEA (3 ml, 21,5 mmol) e 3-(terc-butildifenilsililoxi)propanal (21,5 mmol) em tolueno foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi então extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporadas a um óleo avermelhado. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica. O produto desejado foi isolado como óleo vermelho. MS(ESI)  $m/z$ : 437,1 (M-Boc) $^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 - 7,59 (m, 4H), 7,50 - 7,29 (m, 6H), 7,18 - 6,90 (m, 1H), 6,77 (dt,  $J$  = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,68 (m, 2H), 2,63 - 2,38 (m, 2H), 1,12 - 0,90 (m, 9H) ppm.

Intermediário 9B. 5-amino-3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A uma solução de Intermediário 9A (1,34 g, 3,1 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado NCS (0,455, 3,41 mmol) e foi agitada à ta. Após 4 h, a mistura de reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporadas a um óleo avermelhado. Separadamente cianoacetato de etilo (0,351 g, 3,10 mmol) foi dissolvida em EtOH (5 ml) e a esta solução foi adicionado NaOEt (21 Å) (1,16 ml, 3,10 mmol) e a reação foi agitada à ta durante 0,5 h seguido da introdução da mistura bruta de iminocloreto. A mistura de reação foi depois agitada à ta. Após 2 h, a reação foi

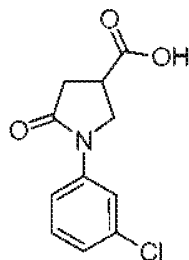
extinta com H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas para render um óleo laranja-vermelho. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica. Dois picos foram isolados - um é o produto desejado e o outro é o composto pirazolina clorado e os dois produtos foram levados à seguinte etapa como uma mistura bruta. MS(ESI) *m/z*: 548,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 9C. 3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Isoamilnitreto (1 ml) foi adicionado a uma solução em THF do Intermediário 9B (mistura bruta) e agitada a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e levada à seguinte etapa como uma mistura bruta. MS(ESI) *m/z*: 555,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

Intermediário 9. ácido 1-(3-Clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução em THF em agitação do Intermediário 9C (0,5 g, 0,938 mmol) foi adicionado nBu<sub>4</sub>NF a 1 M (2,81 ml, 2,81 mmol) em THF e a mistura de reação foi agitada vigorosamente à noite durante a noite. A mistura de reação foi então extinta com H<sub>2</sub>O (100 ml) e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a um óleo. O produto bruto foi então purificado utilizando HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,045 g, 16Å) como um óleo. MS(ESI) *m/z*: 295,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 5,42 (s. l., 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H) ppm.

Intermediário 10

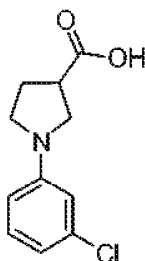
ácido 1-(3-Clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico



Intermediário 10. ácido 1-(3-Clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico: (Referência: J. Med. Chem., 30:400-405 (1987)) Uma mistura de 3-cloroanilina (2,55 g, 20 mmol) e ácido 2-metilenosuccínico (2,60 g, 20,00 mmol) foi aquecido a 120 °C (*open flash*). Após 20 min, a reação foi arrefecida até ta. A seguir, água foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida até 110 °C (tubo vedado) para dar uma suspensão amarela. Depois de arrefecimento até ta, o óleo amarelo lentamente solidifica ao qual foi adicionado MeOH (20 ml) para dar uma solução amarela. Após 1 h, a mistura foi filtrada e o sólido enxaguado com uma pequena quantidade de MeOH e seco ao ar para render um sólido branco pérola como Intermediário 10 (2,5 g, 52%). MS(ESI)  $m/z$ : 240,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,80 (t,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,36 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd,  $J$  = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J$  = 8,3, 1,1 Hz, 2H).

Intermediário 11

ácido 1-(3-Clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico



Intermediário 11A. 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (Ref: Tetrahedron, 62:4011-4017 (2006)). A uma solução fria de MeOH (8,35 ml) (0 °C) foi

adicionado cloreto de tionilo (0,335 ml, 4,59 mmol) gota a gota. Após 30 min, Intermediário 10 (1 g, 4,17 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida até ta. A mistura de reação foi então concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O e salmoura. As camadas orgânicas foram secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para proporcionar o produto desejado (1,04 g, 98Å) como um óleo amarelo. MS(ESI) *m/z*: 254,0 (M+H)<sup>+</sup>.

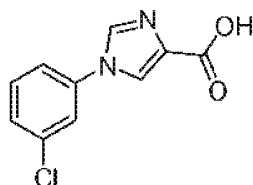
Intermediário 11B. 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo: A uma solução de Intermediário 11A (0,27 g, 1,064 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado complexo de BH<sub>3</sub>-THF (1,596 ml, 1,596 mmol) (1 M em THF). A mistura de reação foi agitada à ta. Após 17 h, a reação foi extinta pela adição de 1 ml de MeOH, depois H<sub>2</sub>O. A mistura acima foi então extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram lavadas com H<sub>2</sub>O, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um óleo incolor como o produto desejado (0,175 g, 68,6Å). MS(ESI) *m/z*: 240,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 11. ácido 1-(3-Clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico: A uma solução de 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,175 g, 0,730 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado NaOH a 1N (1,460 ml, 1,460 mmol). A mistura de reação foi agitada à ta durante 2 h. Após 2 h, a mistura de reação foi então concentrada para remover MeOH. O resíduo foi então neutralizado com HCl a 1 N (2 ml) e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. Um sólido branco foi obtido como o produto desejado (0,15 g, 91 Å). MS(ESI) *m/z*: 226,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,34 (s. 1., 1H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,57 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,49 - 6,43 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,48 - 3,25 (m,

3H), 2,43 - 2,29 (m, 2H) ppm.

Intermediário 12

ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-imidazol-4 carboxílico, HCl

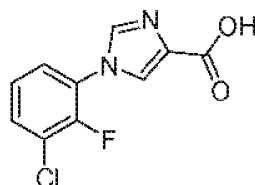


Intermediário 12A. 1-(3-clorofenil)-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo, 1 TFA: Uma mistura de 1-cloro-3-iodobenzeno (0,170 g, 0,714 mmol), 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,714 mmol), iodeto de cobre(I) (0,027 g, 0,143 mmol), e  $K_2CO_3$  (0,296 g, 2,141 mmol) em DMSO (1,427 ml) foi submetida a vácuo e preenchida com argon por três vezes, então tampada e aquecida a 110 °C. Após 16 h, a reação foi arrefecida até ta e foi então diluída com EtOAc, lavado com  $H_2O$  seguido de salmoura. A camada orgânica foi então seca em  $Na_2SO_4$ , filtrada, e concentrada. O produto bruto foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um sólido branco como o produto desejado (0,118 g, 66%). MS(ESI)  $m/z$ : 251,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 12. ácido 1-(3-Clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 12A (0,118 g, 0,471 mmol) em MeOH (4,71 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (0,941 ml, 0,941 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta. Após 2 h, A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em MeOH/ $H_2O$ . À solução acima foi então adicionado HCl a 1 N (1,5 ml) para render uma suspensão branca que foi filtrada para isolar o sólido. O sólido foi enxaguado com  $H_2O$  e então seco num forno de vácuo (50 °C) durante 4 h para render um sólido branco como Intermediário 12 (0,09 g, 74%). MS(ESI)  $m/z$ : 223,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,44 - 8,23(m, 2H), 7,77 (t,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 3H) ppm.

## Intermediário 13

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico,  
1 TFA

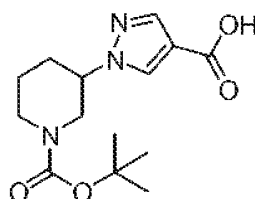


Intermediário 13A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, 1 TFA: Uma mistura de 1-cloro-2-fluoro-3-iodobenzeno (0,549 g, 2,141 mmol), 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,3 g, 2,141 mmol), iodeto de cobre(I) (0,082 g, 0,428 mmol), L-prolina (0,099 g, 0,856 mmol), e  $K_2CO_3$  (0,888 g, 6,42 mmol) em DMSO (4,28 ml) foi submetida a vácuo e preenchida com árgon por três vezes, então tampada e aquecida a 110 °C. Após 20 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com  $H_2O$ , salmoura, seca em  $Na_2SO_4$ , filtrada, e concentrada. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,01 g, 1,2%) como um óleo incolor. MS(ESI)  $m/z$ : 269,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 13. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: O Intermediário 13 foi preparado da mesma maneira que o Intermediário 12 substituindo o Intermediário 12A com o Intermediário 13A. MS(ESI)  $m/z$ : 241,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Intermediário 14

ácido 1-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

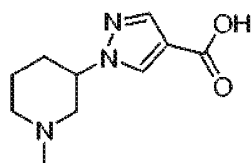


Intermediário 14A. 3-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidine-1-carboxilato de terc-Butilo: A uma solução incolor transparente de 1-Boc-3-hidroxipiperidina (0,250 g, 1,242 mmol), 4-etoxicarbonil-pirazol (0,174 g, 1,242 mmol), e trifenilfosfina (0,391 g, 1,491 mmol) em THF (4,97 ml) foi adicionado em porções ao longo de 5 min azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,372 g, 1,615 mmol). A solução amarelo pálido resultante foi agitada a ta durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para render o Intermediário 14A (0,0646 g, 16Å) como um resíduo incolor transparente. MS(ESI)  $m/z$ : 268,1 ( $M-C_4H_8+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 14. ácido 1-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução incolor transparente de Intermediário 14A (0,0646 g, 0,200 mmol) em MeOH (0,666 ml) foi adicionado gota a gota hidróxido de sódio a 1,0 M (0,599 ml, 0,599 mmol). A mistura de reação ligeiramente turva resultante foi agitada à ta. Após 6 h, a reação foi arrefecida até 0 °C e neutralizada com HCl a 1,0 N. A mistura foi concentrada para dar um sólido branco. O sólido foi dividido em porções entre EtOAc e HCl a 0,5 N e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o intermediário 14 (0,0616 g, 104Å) como uma espuma branca. MS(ESI)  $m/z$ : 240,1 ( $M-C_4H_8+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 15

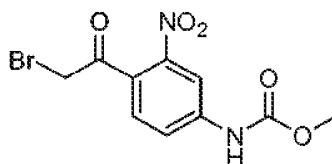
ácido 1-(3-Clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



O Intermediário 15 foi preparado da mesma maneira que o Intermediário 14. MS(ESI)  $m/z$ : 210,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Intermediário 16

## 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



Intermediário 16A. 4-iodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A uma suspensão amarela arrefecida (0 °C) de 4-iodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) em DCM (320 ml) e piridina (2,85 ml, 35,2 mmol) foi adicionado gota a gota cloroformato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol) e a reação foi agitada durante 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de salmoura. A camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM mínimo (~100 ml), então hexano (600 ml) foi adicionado para dar uma suspensão amarela. A suspensão acima foi então filtrada e o sólido foi enxaguado com hexano e seco ao ar para render o produto desejado como um sólido amarelo (10,3 g, 100%). MS(ESI) *m/z*: 321,3 (M-H).

Intermediário 16B. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Uma solução de Intermediário 16A (1 g, 3,11 mmol), tributyl(1-etoxivinil)estano (2,098 ml, 6,21 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (0,218 g, 0,311 mmol) em tolueno (6,21 ml) foi aquecido a 110 °C num tubo vedado. Após 3 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e concentrada até a secura. O resíduo foi então dissolvido em THF (5 ml), solução de HCl a 1 N foi adicionada (15,53 ml, 15,53 mmol), e a reação foi agitada à ta durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como um sólido castanho (0,544 g, 74%). MS(ESI) *m/z*: 239,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 16. 4-(2-bromoacetil)-3-

nitrofenilcarbamato de metilo: A uma solução amarela de Intermediário 16B (0,544 g, 2,284 mmol) em EtOAc (18,27 ml) foi adicionado brometo de cobre (II) (1,020 g, 4,57 mmol). O balão foi equipado com um condensador de refluxo e então a reação foi aquecida até 70 °C. Após 3 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A mistura de reação foi então filtrada através de um funil de vidro sinterizado eluindo com EtOAc. O filtrado verde foi lavado com H<sub>2</sub>O (3x), salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado para render o produto desejado como uma espuma castanha (0,724 g, 100Å). MS(ESI) *m/z*: 317,4 (M+H)<sup>+</sup>, 319,4 (M+2+H)<sup>+</sup>. O produto bruto foi levado sem nenhuma purificação adicional.

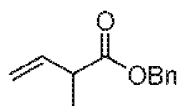
Um procedimento alternative para o Intermediário 16 é destacado aqui.

Intermediário alternativo 16B. 4-(1-etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Uma solução de Intermediário 16A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (1,574 ml, 4,66 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,109 g, 0,155 mmol) em tolueno (6,21 ml) num balão de fundo redondo equipado com um condensador foi aquecido a 110 °C. Após 2 h, a reação foi arrefecida até ta, filtrada através de um filtra de 0,45 µ GMF e enxaguada com EtOAc. O filtrado foi concentrado até a secura e purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para obter o produto desejado como um sólido castanho (0,56 g, 68Å). MS(ESI) *m/z*: 267,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário alternativo 16. (Referência: J. Med. Chem., 45:2127-2130 (2002)) A uma solução de intermediário alternativo 16B (0,56 g, 2,103 mmol) em THF (3,12 ml) e H<sub>2</sub>O (1,091 ml) foi adicionado NBS (0,374 g, 2,103 mmol). Depois de se agitar à ta durante 20 min, a mistura de reação foi dividida em porções entre EtOAc e salmoura. A camada orgânica foi então seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para render o produto desejado como um óleo amarelo (0,667 g, 100Å). MS(ESI) *m/z*: 317,2 (M+H)<sup>+</sup>, 319,2 (M+2+H)<sup>+</sup>.

## Intermediário 17

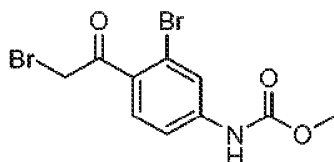
2-metilbut-3-enoato de benzilo



Intermediário 17. 2-metilbut-3-enoato de benzilo: A uma solução de ácido 2-metilbut-3-enoico (9,5 g, 95 mmol) em DCM (80 ml) foi adicionado fenilmetanol (10,26 g, 95 mmol), N,N'-metanodiilidenodidiciclohexanamina (19,58 g, 95 mmol) e DMAP (1,159 g, 9,49 mmol) (reação exotérmica) e a reação foi agitada à ta ao longo do fim de semana. A mistura de reação foi filtrada através de um almofada de CELITE® para remover os sólidos e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como um óleo incolor.

## Intermediário 18

éster metílico do ácido [3-Bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbâmico



Intermediário 18A. ácido 2-Bromo-4-nitro-benzoico: A uma solução quente (80 °C) de piridina (500 ml) e água (1 L) foi adicionado 4-nitro-2-bromo tolueno (100 g, 0,46 mol). A suspensão resultante foi agitada até que se tornou uma solução transparente. À mistura de reação acima foi então adicionado KMnO<sub>4</sub> (600 g, 3,8 mol) em porções ao longo de 1,5 h e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reação foi então arrefecida até ta e então NaOH a 10% aquoso (200 ml) foi adicionado. Após 15 min, a reação foi filtrada e o sólido foi enxaguado com NaOH a 10% aquoso (5x100 ml). O filtrado foi extraído com MTBE (3x250 ml). A

camada aquosa transparente foi arrefecida até 10 °C e então foi acidificada com HCl concentrado. A camada aquosa foi extraída de novo com MTBE (4x500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para render 72 g de Intermediário 18A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,48 (m, 1H), 8,49 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 14,1 (s 1, 1H) ppm.

Intermediário 18B. éster dietílico do ácido 2-(2-Bromo-4-nitro-benzoil)-malônico: A uma solução de Intermediário 18A (50 g, 0,2 mol) em tolueno (500 ml) foi adicionado TEA (24,6 g, 0,24 mol). A reação foi arrefecida até 15 °C e cloroformato de etilo (24 g, 0,22 mol) foi adicionado. Após 45 min, a solução mista de anidrido foi arrefecida até 0 °C. Num balão separado: A uma suspensão de Aparas de Mg (5,4 g) em éter seco (300 ml) foi adicionado EtOH (3,0 ml),  $\text{CCl}_4$  (2,0 ml), e malonato de dietilo (34 ml, 0,22 mol). A mistura foi agitada a 40 °C durante uma hora para garantir que o magnésio dissolveu completamente. Após a reação se tornar uma solução transparente, foi adicionado à arrefecida solução do anidrido misto. Após 2 h, a reação foi extinta com ácido sulfúrico a 2 N (200 ml) e então extraída com EtOAc (4x100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para render 80 g de Intermediário 18B. Isto foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional.

Intermediário 18C. 1-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-etanona: Uma mistura do Intermediário 18B (80 g, 0,2 mol) em ácido acético (400 ml) e ácido sulfúrico (400 ml) foi agitada a 105 °C. Após 3 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e então extraída com acetato de etilo (2x500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa a 20Å de NaOH, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar 43,0 g de Intermediário 18C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,66 (s, 3H), 7,57 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8,21 - 8,24 (dd, 1H), 8,48 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H) ppm.

Intermediário 18D. 1-(4-Amino-2-bromofenil)etanona: A uma solução de Intermediário 18C (19 g, 0,077 mol) em EtOH (400 ml) foi adicionado em porções cloreto de estanho(II) (74 g, 0,39 mol). Após a adição, a reação foi aquecida até temperatura de refluxo durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada e o resíduo foi dissolvido em NaOH a 10Å aquoso (200 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas para render um óleo. Éter de petróleo (25 ml) foi adicionado ao óleo para render uma suspensão que foi decantada e o sólido foi suspenso em 20Å de acetato de etiloÅéter de petróleo. A camada orgânica foi filtrada e os sólidos foram recolhidos para render 14 g de Intermediário 18D.

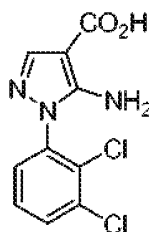
Intermediário 18E. éster metílico do ácido (4-Acetil-3-bromo-fenil)-carbâmico: A uma mistura arrefecida (10 °C) do Intermediário 18D (14g, 0,065 mol) e base de Hunig (12,7 g, 0,098 mol) em dioxano seco (140 ml) foi adicionado cloroformato de metilo (7,4 g, 0,078 m) gota a gota. Após 3 h, a mistura de reação foi extinta com água (100 ml) e depois extraída com acetato de etilo (2x150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. A purificação por meio de trituração de isopropanol proporcionou 14 g de Intermediário 18E. MS(ESI) *m/z*: 271,7 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) ppm.

Intermediário 18. éster metílico do ácido [3-Bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbâmico: A uma solução arrefecida (10 °C) do Intermediário 18E (90 g, 0,33 mol) em dioxano seco (900 ml) foi adicionada uma solução de bromo (52,9 g, 0,33 mol) em dioxano (430 ml) gota a gota ao longo de 1 h. Após 2 h, água arrefecida com gelo (500 ml) foi adicionada e a reação foi extraída com acetato de etilo (2x500 ml). As

camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para render 110 g de produto bruto. Uma suspensão do produto bruto em EtOH (1 L) foi aquecida até 50 °C. Após uma solução transparente ter se formado, água (1,0 L) foi adicionada gota a gota e a mistura foi gradualmente arrefecida até 35 °C. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração, lavado com EtOH (200 ml), seco ao ar, e então seco a 50 °C sob vácuo durante 30 min para render 70 g de Intermediário 18.

Intermediário 19

ácido 5-Amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



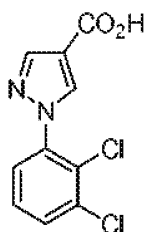
Intermediário 19A. 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Uma mistura de (2,3-diclorofenil)hidrazina, HCl (1 g, 4,68 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,792 g, 4,68 mmol), e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,647 g, 4,68 mmol) em EtOH (10 ml) foi adicionado a um frasco de micro-ondas e foi aquecido a 85 °C durante 20 h. A mistura de reação foi então arrefecida até ta e então deitada em gelo-água. A suspensão formada foi então filtrada e o sólido foi enxaguado com água e seco num forno de vácuo (50 °C) durante 4 h para render um sólido castanho. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render um sólido castanho como 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,93 g, rendimento de 66%). MS(ESI) m/z: 300,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 19. ácido 5-Amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Uma solução amarela transparente

do Intermediário 19A (0,026 g, 0,087 mmol) em MeOH (2 ml) e NaOH a 1,0 N (0,260 ml, 0,260 mmol) foi agitada à ta seguido de aquecimento até 70 °C durante 24 h. À mistura foi adicionado NaOH a 1 N adicional (0,260 ml, 0,260 mmol), e a mistura de reação foi aquecida até 90 °C durante 7 h. A mistura de reação foi arrefecida até ta, e HCl a 1 N (0,75 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi concentrada para render um sólido amarelo como ácido 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,065 g, 99Å). MS(ESI) *m/z*: 271,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 20

ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4 carboxílico



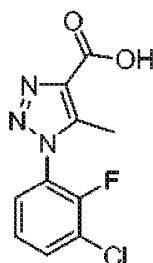
Intermediário 20A. 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A uma solução de Intermediário 19A (0,23 g, 0,766 mmol) em THF (8 ml) foi adicionado nitrito de isoamilo (0,206 ml, 1,533 mmol) e a frasco foi aquecida num frasco de micro-ondas a 80 °C. Após 16 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e concentrada. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render um óleo gomoso amarelo como 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4- carboxilato de etilo (0,187 g, 86Å). MS(ESI) *m/z*: 285,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 20. ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4 carboxílico: A uma solução amarela transparente do Intermediário 20A (0,187 g, 0,656 mmol) em MeOH (8 ml) foi adicionado NaOH a 1,0 N (1,968 ml, 1,968 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta. Após 18 h, a mistura de reação foi concentrada para remover MeOH. Ao produto bruto acima foi então adicionado água para render uma solução

amarela. A esta solução foi então adicionado HCl a 1 N (2,5 ml) para render um suspensão branca que foi filtrada e o sólido foi enxaguado com água, e então seco num forno de vácuo (50 °C) durante 4 h. Um sólido amarelo foi obtido como ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,16 g, 95Å). MS(ESI)  $m/z$ : 257,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H) ppm.

Intermediário 21

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

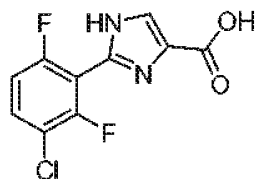


Intermediário 21. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de 3-cloro-2-fluoroanilina (1,7 g, 11,68 mmol) em TFA (10 ml) foi adicionado água (2 ml) e a mistura de reação foi arrefecida até 0 °C. À solução acima foi então adicionado nitrito de sódio (0,806 g, 11,68 mmol) ao longo de 0,5 h. À mistura acima foi então adicionada lentamente uma solução de azida de sódio (1,928 g, 29,7 mmol) em água. A mistura de reação foi então agitada a 0 °C durante 10 min, e então deixada a aquecer até ta. Após 2 h, a mistura de reação foi extinta pela adição de água (100 ml) e os sólidos insolúveis da mistura de reação foram filtrados e secos sob sucção na presença de azoto. À azida foi então adicionado acetoacetate de metilo (1,492 g, 12,85 mmol) em MeOH (12 ml) e metanol, derivado de sódio (2,78 g, 12,85 mmol) e a mistura foi aquecida a 65 °C num tubo vedado durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até ta e então

até 0 °C seguido de adição de THF (50 ml). À mistura acima foi então adicionado NaOH (58,4 ml, 58,4 mmol), e a reação foi aquecida até 50 °C. Após 2 h, os orgânicos foram concentrados e a camada aquosa restante foi acidificada com solução a 1,0 M de HCl. A suspensão resultante foi filtrada e os sólidos foram lavados com água seguido de uma pequena quantidade de MeOH frio e secos num forno durante a noite (50 °C) para dar ácido 1-(3- cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,86 g, 62Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 256,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,53 (td,  $J$  = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Intermediário 22

ácido 2-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

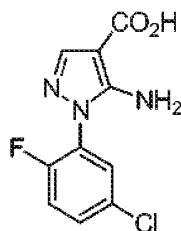


Intermediário 22A. 2-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol: (Referência: documento WO 2008/050244) A uma solução de acetato de potássio 0,872 g, 8,88 mmol) em H<sub>2</sub>O (3 ml) foi adicionado 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (1,098 g, 4,07 mmol). A mistura de reação acima foi então aquecida a 100 °C durante 0,5 h. A mistura de reação foi então arrefecida até ta e à mistura foi então adicionada uma solução de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldeído (0,653 g, 3,7 mmol) em MeOH (4 ml) e THF (4 ml), seguido de NH<sub>4</sub>OH concentrado (8 ml). A mistura foi agitada à ta durante a noite. a mistura de reação foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada à vácuo para render 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,95 g, 91Å). MS(ESI)  $m/z$ : 283,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 22. ácido 2-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: Uma solução de Intermediário 22A (0,95 g, 3,36 mmol) em solução aquosa de NaOH a 5 N (10 ml) foi aquecida a 90 °C durante 2 h. A mistura de reação foi então arrefecida até ta, neutralizada cuidadosamente até pH = 6 -7 e extraída com 1-butanol (3x30 ml) para proporcionar ácido 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1 H-imidazol-4-carboxílico (0,57 g, 66%). MS(ESI)  $m/z$ : 259,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,66 - 7,55(m, H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (td,  $J$  = 9,2, 1,8 Hz, 1H) ppm.

Intermediário 23

ácido 5-Amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



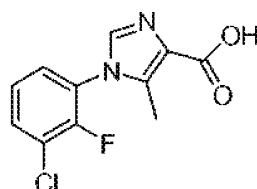
Intermediário 23A. 5-amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Uma suspensão castanha de cloridrato de (5-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,472 g, 2,79 mmol) em EtOH (2,54 ml) e TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) foi aquecida até 85 °C. Após 5 h, a reação foi detida, arrefecida até ta, e concentrada para dar um sólido castanho. Purificação por meio de cromatografia de fase normal proporcionou o Intermediário 23A (0,244 g, 34%) como um óleo laranja viscoso espesso. MS(ESI)  $m/z$ : 284,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 23. ácido 5-Amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Uma suspensão amarela turva de Intermediário 23A (0,125 g, 0,441 mmol) em MeOH (2,203 ml) e NaOH a 1,0 N (1,763 ml, 1,763 mmol) foi aquecida até 50 °C. Após 8 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e a solução laranja amarela transparente

foi concentrada para dar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em água e HCl a 1,0 N foi adicionado para dar uma suspensão branca (pH 3-4). A mistura foi então extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para dar o intermediário 23 (0,096 g, 85Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI) *m/z*: 256,0 (M+H)<sup>+</sup> e 258,0 (M+2+H)<sup>+</sup>.

#### Intermediário 24

ácido 1-(3-Cloro-2-ftuorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl



Intermediário 24A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: Utilizando um procedimento modificado de Sreedhar. (Referência: Sreedhar, B., Synthesis, 795 (2008)). A uma suspensão de 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,530 g, 3,44 mmol) e ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borônico (0,500 g, 2,87 mmol) em MeOH (5,74 ml) foi adicionado óxido cuproso (0,041 g, 0,287 mmol). A suspensão púrpura resultante foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de ar (tubo de secagem utilizado). Após 20 h, a mistura de reação foi filtrada para remover os sólidos e o filtrado azul transparente foi concentrado para dar um sólido azul. O sólido azul foi suspenso em DCM e filtrado para remover os sólidos e o filtrado azul foi concentrado para dar um sólido azul pálido pesando 0,187 g. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,0187 g, 2Å) como um resíduo incolor transparente e 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

(Intermediário 24A) (0,0079 g, 1Å) como um resíduo incolor transparente. MS(ESI)  $m/z$ : 283,1 (M+H)<sup>+</sup>.

O Intermediário 24A também pode ser sintetizado em três etapas de acordo com a seguinte sequência:

Intermediário 24A1. 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitrobut-2-enoato de etilo: Utilizando um procedimento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referência: Gomez-Sanchez, A. et al., Anales De Quimica, 81 (2):139 (1985).) Uma solução amarela tenue transparente de nitroacetato de etilo (4,17 ml, 37,6 mmol) e trietilortoacetato (6,93 ml, 37,6 mmol) em tolueno (9,39 ml) foi aquecido até 110 °C. Uma armadilha de Dean-Stark foi utilizada para azeotropizar o etanol. Aproximadamente a cada 30 min, o solvente foi removido da Dean-Stark e tolueno adicional (6 ml) foi adicionado ao balão de reação. Ao longo do curso da reação a cor se tornou transparente, cor amarelo opaco. Após 7,5 h, a reação foi detida e foi arrefecida até ta. Excesso de solvente e materiais de partida foram removidos por meio de destilação (5 mm Hg a 100 °C) deixando 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,46 g) como um líquido laranja. Uma solução laranja de 3-cloro-2-fluoroanilina (5,86 g, 40,2 mmol) e 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,8 mmol) em etanol (13,41 ml) foi agitada à ta. Após 7 h, a reação foi detida e concentrada para dar um óleo laranja. O óleo laranja foi diluído com EtOAc e lavado com HCl a 1,0 N (2x), NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado para dar um óleo laranja. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o Intermediário 24A1 (2,90 g, 36Å) como um óleo laranja-amarelo viscoso espesso. <sup>1</sup>H RMN indicou uma mistura 1:1 E:Z. MS(ESI)  $m/z$ : 325,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,54 (s. l., 1H), 10,77 (s. l., 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 4,39 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,34

(q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,15 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 2,12 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

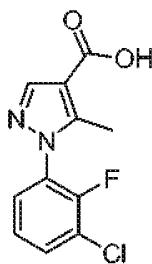
Intermediário 24A (Alternativa). 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: Utilizando um procedimento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referência: Gomez-Sanchez, A. et al., J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987).) Uma solução amarela transparente de Intermediário 24A1 (2,90 g, 9,58 mmol) em ortoformato de trietilo (96 ml) foi desgaseificada com argon durante 20 min. A seguir, platina em carbono (0,935 g, 0,479 mmol) foi adicionado. O balão foi equipado com um condensador de refluxo e a reação foi purgada com hidrogênio (balão) durante vários minutos. A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio e a reação foi aquecida até 75 °C. Após um total de 4 h, a reação foi arrefecida até ta. a reação foi arrefecida até ta. A reação foi colocada sob vácuo durante vários minutos e então preenchida com argon. O processo foi repetido num total de 5 vezes. A seguir, CELITE® foi adicionada e a reação foi filtrada, lavando com etanol. O filtrado foi concentrada para dar um óleo amarelo-castanho transparente pesando 3,17 g. Purificação por meio de cromatografia de fase normal proporcionou o Intermediário 24A (Alternativa) (1,64 g, 61 %) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 283,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol- d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,82 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,73 (ddd,  $J = 8,3, 6,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,48 (ddd,  $J = 8,0, 6,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,39 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Intermediário 24. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, 1 HCl: A uma solução incolor transparente do Intermediário 24A (Alternativa) (1,64 g, 5,80 mmol) em metanol (29,0 ml) foi adicionado NaOH a 1,0 M (17,40 ml, 17,40 mmol). A reação foi agitada à ta. Após 20 h, a reação foi concentrada sob alto vácuo com

aquecimento mínimo para dar um sólido branco. O sólido foi suspenso em água e HCl a 1,0 N foi adicionado até que a mistura foi a um pH = 1-2. O sólido foi recolhido por meio de filtração e enxaguado com água, seco ao ar, e seco sob vácuo alto para dar o Intermediário 24 (1,44 g, 81Å) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J$  = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (td,  $J$  = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (td,  $J$  = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). MS(ESI)  $m/z$ : 255,0 ( $M+H$ ) $^+$  e 257,0 ( $M+2+H$ ) $^+$ .

Intermediário 25

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



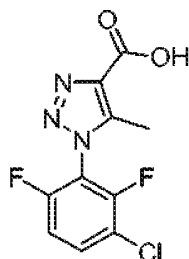
Intermediário 25A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: (Referência: Herold, P. et al., Tetrahedron, 56:6497-6499 (2000)) Uma solução de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de etilo (0,517 g, 2,79 mmol), cloridrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) em EtOH (2,54 ml) e TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) foi agitada à ta. Após 10 min, a mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica. O produto desejado, 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 28%), foi obtido como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 283,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

Intermediário 25. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 25A (50mg, 0,177 mmol) em MeOH (0,884 ml) foi adicionado NaOH (aquoso) a 1 N (1,061 ml, 1,061 mmol) e a

reação foi agitada a 50 °C num frasco vedado durante 3 h. A mistura de reação foi então arrefecida até ta e concentrada. O resíduo foi então dividido em porções entre HCl a 1 N (aquoso) e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e concentradas para dar Intermediário 25 como um sólido branco pérola (48 mg, 107Å). MS(ESI)  $m/z$ : 255,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 26

ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermediário

26A.

2-Azido-4-cloro-1,3-

difluorobenzeno: A uma solução de 3-cloro-2,6-difluoroanilina (1,7 g, 10,39 mmol) em TFA (10 ml) e água (2 ml) a 0 °C foi adicionado nitrito de sódio (0,717 g, 10,39 mmol) ao longo de um período de 0,5 h. Após a conclusão da adição, azida de sódio (1,716 g, 26,4 mmol) em água (5 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 min e então deixada a aquecer até ta. A reação foi diluída com água (75 ml) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca e concentrada para dar o produto desejado (1,16 g, 56Å) como um sólido castanho.

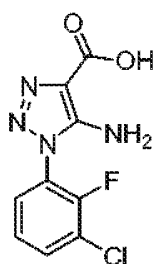
Intermediário 26B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo: A mistura de Intermediário 26A (1,16 g, 6,12 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (0,729 ml, 6,73 mmol), NaOMe (1,539 ml, 6,73 mmol), e MeOH (12 ml) num frasco de micro-ondas foi agitada a 65

°C durante a noite. A reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para isolar o produto desejado (46 mg, 2Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 287,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 26. ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 26B (46 mg, 0,160 mmol) foi adicionado LiOH (0,320 ml, 0,320 mmol). A reação foi agitada à ta durante a noite e acidificada com HCl a 1 N. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca e concentrada para render o produto desejado (40 mg, 82Å). MS(ESI)  $m/z$ : 274,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 27

ácido 5-Amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermediário 27A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: (Pedido Internacional PCT n° 2006À047516 (2006)) A uma solução de NaOEt (4,99 g, 15,39 mmol) em EtOH (10 ml) a 0 °C foi adicionado 2-cianoacetato de etilo (1,501 ml, 14,11 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 10 min e adicionada 1-azido-3-cloro-2-fluorobenzene (2,2 g, 12,82 mmol). A reação foi deixada a aquecer lentamente até ta e agitada durante 14 h. A mistura foi tratada com água (3 ml) e extraída com EtOAc (3x30 ml). Os extratos combinados foram concentrados e purificados por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (2,1 g, 58Å). MS(ESI)  $m/z$ : 285,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 27. ácido 5-Amino-1-(3-cloro-2-

fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 27A (100 mg, 0,351 mmol) em THF (15 ml) e MeOH (15,0 ml) foi adicionado NaOH (70 mg, 1,756 mmol). A mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h e depois concentrada. A mistura foi acidificada até pH ~5 com HCl a 1 N. O sólido resultante foi filtrado e seco para render o produto desejado (69 mg, 77%). MS(ESI)  $m/z$ : 257,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 28

ácido 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



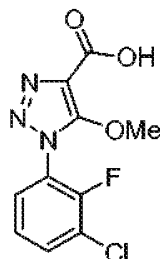
Intermediário 28A. 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: (Can. J. Chem., 37:118-119 (1959)). A uma solução de Intermediário 27A (1,1 g, 3,86 mmol) em EtOH (30 ml) a 0 °C foi passado gás HCl até que a totalidade do sólido dissolveu. À solução foi adicionado de isoamilo (0,520 ml, 3,86 mmol) numa porção e a solução resultante foi mantida a 0-5 °C durante 48 h. A mistura de reação foi diluída em EtOAc e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aq. e salmoura. A camada orgânica foi concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado. MS(ESI)  $m/z$ : 304,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 28. ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 28A (50 mg, 0,164 mmol) em THF (6 ml) e MeOH (3,00 ml) foi adicionado LiOH (39,4 mg, 1,644 mmol). A mistura foi agitada a ta durante 1 h e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC em fase reversa para render o Intermediário 28 (23 mg, 51%).

MS (ESI)  $m/z$ : 276,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 29

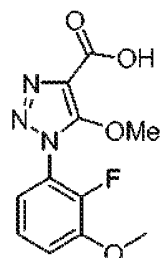
ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermediário 29. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 28A (50 mg, 0,164 mmol) em THF (6 ml) e MeOH (3,00 ml) foi adicionado LiOH (39,4 mg, 1,644 mmol). A mistura foi agitada a ta durante 1 h e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC em fase reversa para render o Intermediário 29 (12 mg, 27Å). MS (ESI)  $m/z$ : 272,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 30

ácido 1-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



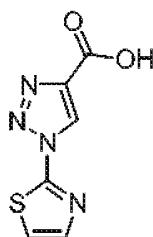
Intermediário 30. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma solução de 2-fluoro-3-metoxianilina (1 g,

7,09 mmol) em TFA (10 ml) e água (5 ml) a 0 °C foi adicionado uma solução aq. de NaNO<sub>2</sub> (0,733 g, 10,63 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 0,5 h e NaN<sub>3</sub> (0,921 g, 14,17 mmol) foi adicionado em porções. A reação foi aquecida gradualmente até ta e agitada durante 4 h. A reação foi extinta com água (150 ml) e extraída com EtOAc (2x100 ml). A camada orgânica foi

lavada com solução de fosfato de sódio (10Å) e salmoura (50 ml), seca, e concentrada. O óleo castanho resultante foi redissolvido em DMSO (20 ml) e adicionado propiolato de t-butilo (1 ml) seguido de  $K_2CO_3$  (1 g),  $Cu(OAc)_2$  (0,2 g), e ascorbato de sódio (100 mg). A mistura resultante foi agitada à ta durante a noite. A reação foi extinta com água (200 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como um óleo castanho.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13,1 (s. l., 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 6,95 (m, 1H), 6,76 (td,  $J$ = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,74 - 1,49 (m, 10H). MS(ESI)  $m/z$ : 238,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Intermediário 31

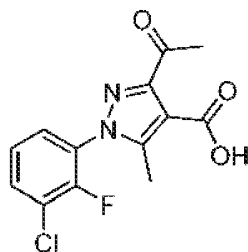
ácido 1-(Tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermediário 31. ácido 1-(Tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma suspensão de 1-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (7,4 mg, 0,035 mmol) (preparado como em J. Heterocyclic Chem., 42:1167 (2005)) em MeOH (352  $\mu$ l) foi adicionado NaOH a 1 N (141  $\mu$ l, 0,141 mmol). A reação tornou-se transparente em 5 min. A reação foi concentrada. O resíduo resultante foi dividido em porções entre HCl a 1 N e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas em  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas para proporcionar o produto desejado (5 mg, 72Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 169,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Intermediário 32

ácido 3-Acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermediário 32A. cloreto de (E)-N'-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-oxopropanohidrazonoilo: A uma solução de 3-cloro-2-fluoroanilina (1,511 ml, 13,74 mmol) em HCl (116 ml, 116 mmol) a 0 °C foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (1,896 g, 27,5 mmol) em água (12 ml) gota a gota enquanto se mantém a temperatura a 0 °C. Após a conclusão da adição, a reação foi agitada à mesma temperatura durante 30 mins adicionais. O pH de a mistura de reação foi ajustado a 4,5 utilizando acetato de sódio sólido. A mistura resultante foi então tratada gota a gota com 3-cloropentano-2,4-diona (2,129 ml, 17,86 mmol) em metanol (12 ml). Após a conclusão da adição, a mistura de reação foi deixada a aquecer até temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água e então extraída com éter. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para isolar o produto desejado. MS(ESI)  $m/z$ : 249,0 (M+2H)<sup>+</sup>.

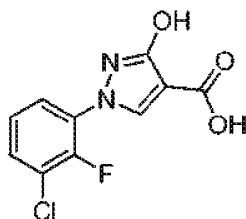
Intermediário 32B. 3-acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A uma solução (E)- 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de etilo (36,8 mg, 0,201 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado DIEA (0,168 ml, 1,204 mmol) seguido de 32A (50 mg, 0,201 mmol) e a reação foi agitada a temperaturas de refluxo durante a noite. a mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar o produto bruto. O produto bruto foi

então purificado utilizando um Sistema de fase normal ISCO. MS(ESI)  $m/z$ : 325,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 32. ácido 3-Acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de 32B (67 mg, 0,206 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado LiOH (0,227 ml, 0,227 mmol) e a reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 1 N e extraída com EtOAc. O produto bruto foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 297,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 33

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico



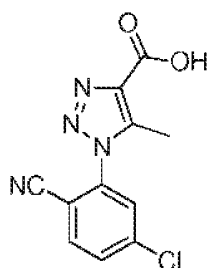
Intermediário 33A. N'-(3-Cloro-2-fluorofenil)acetohidrazida: A uma solução de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina, HCl (450 mg, 2,284 mmol) em éter (10 ml) e THF (1 ml) a 0 °C foi adicionado hidróxido de sódio (0,228 ml, 2,284 mmol) e agitada a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada, diluída com EtOAc e lavada com salmoura. O produto bruto foi então seco sob vácuo e levado à seguinte etapa. A uma solução o óleo em éter obtido acima (10 ml) a 0 °C foi adicionado gota a gota uma solução de anidrido acético (0,215 ml, 2,284 mmol) em éter (5 ml) e agitada a 0 °C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada, diluída com acetato de etilo e lavados com salmoura. A camada orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada para render o produto bruto. O produto bruto foi então levado à seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 203,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 33B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A Intermediário 33A (261 mg, 1,288 mmol) foi adicionado tricloreto de fosforilo (973  $\mu$ l, 10,43 mmol) seguido de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (351  $\mu$ l, 1,739 mmol) e a solução resultante foi aquecida a 70 °C durante a noite. À mistura de reação foi adicionado água lentamente (Cuidado: muito calor gerado) e deixado a agitar até a mistura de reação arrefecida de volta à temperatura ambiente. O produto bruto foi então diluído com acetato de etilo e lavado com salmoura. A camada orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para render o produto bruto que foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica. MS(ESI)  $m/z$ : 285,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 33. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 33B (52 mg, 0,183 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado LiOH (0,183 ml, 0,183 mmol) e agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi acidificada utilizando HCl a 1 N e depois extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para render o produto bruto. O produto bruto foi tomado adicionalmente sem qualquer purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 257,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 34

ácido 1-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



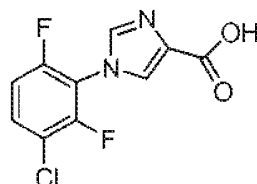
Intermediário 34A. 2-Azido-4-clorobenzonitrila: A uma

solução de 2-amino-4-clorobenzonitrila (2,0 g, 13,11 mmol) em TFA (12 ml) foi adicionado água (2,4 ml). Após arrefecimento até 0 °C, nitrito de sódio (0,904 g, 13,11 mmol) foi adicionado ao longo de um período de 0,5 h. Após esta adição, azida de sódio (2,164 g, 33,3 mmol) em água (5 ml) foi adicionada gradualmente gota a gota. A reação foi agitada a 0 °C durante 10 min, e então deixada a aquecer até temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi extinta com água (100 ml) e sólido insolúvel foi filtrados e seco sob sucção e azoto. A análise de alíquota de LCMS indicou que material de partida desapareceu e um novo pico formou-se que foi não ionizante.

Intermediário 34. ácido 1-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A uma mistura do Intermediário 34A (400 mg, 2,035 mmol) e acetoacetato de metilo (0,241 ml, 2,238 mmol) em MeOH (12 ml) foi adicionado NaOMe (121 mg, 2,238 mmol). A mistura foi aquecida a 65 °C num tubo vedado durante a noite. A mistura de reação foi extinta com salmoura e extraída para dar o produto de éster. A camada aquosa foi acidificada e então extraída com acetato de etilo para render o produto hidrolisado desejado que foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 262,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 35

ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



Intermediário 35A. 3-((3-cloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo: Um frasco de alta pressão vedado contendo uma solução incolor transparente de nitroacetato de etilo (0,170 ml, 1,529

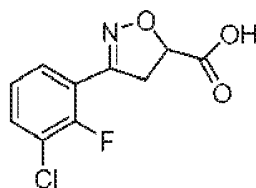
mmol), ortoformato de trietilo (0,255 ml, 1,529 mmol), 3-cloro-2,6-difluoroanilina (0,250 g, 1,529 mmol), acético ácido (0,026 ml, 0,459 mmol), e EtOH (1,529 ml) foi aquecido até 70 °C. Após 92 h, a solução amarela escura transparente foi concentrada para dar um óleo laranja. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o Intermediário 35A (0,0721 g, 15Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 307,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 35B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: Intermediário 35B (0,029 g, 43Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 24A (Alternativa), substituindo Intermediário 24A1 com o Intermediário 35A. MS(ESI)  $m/z$ : 287,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 35. ácido 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: Intermediário 35 (0,0246 g, 94Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 24, substituindo Intermediário 24A (Alternativa) com o Intermediário 35B. MS(ESI)  $m/z$ : 259,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 36

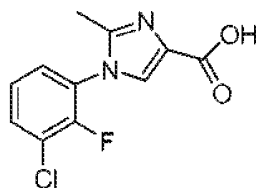
ácido 3-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazole-5-carboxílico



<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,72 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,24 (td,  $J$  = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (dd,  $J$  = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H).

Intermediário 37

ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl



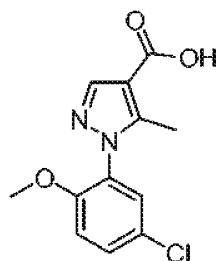
Intermediário 37A. 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo: Intermediário 37A (0,563g, 52Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 35A, substituindo 3-cloro-2,6-difluoroanilina com 3-cloro-2-fluoroanilina. MS(ESI)  $m/z$ : 289,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 37B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, TFA: O Intermediário 37B foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 24A (Alternativa), substituindo Intermediário 24A1 com o Intermediário 37A, substituindo ortoformato de trietilo com ortoacetato de trietilo, e executando a reação durante 45 min. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa deu o Intermediário 37B (0,027 g, 17Å). MS(ESI)  $m/z$ : 283,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 37. ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl: Intermediário 37 (0,0175 g, 88Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 24, substituindo Intermediário 24A (Alternativa) com o Intermediário 37B. MS(ESI)  $m/z$ : 254,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 38

ácido 1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



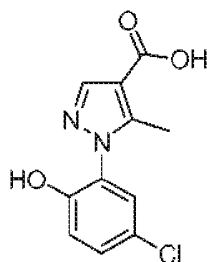
Intermediário 38A. 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Intermediário 38A (0,472

g, 67Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 25, substituindo cloridrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina com cloridrato de (5-cloro-2-metoxifenil)hidrazina. MS(ESI)  $m/z$ : 295,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 38. ácido 1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: Intermediário 38 (0,075 g, 73Å) foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 24, substituindo Intermediário 24A (Alternativa) com o Intermediário 38A. MS(ESI)  $m/z$ : 267,0 (M+H)<sup>+</sup> e 269,0 (M+2+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 39

ácido 1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

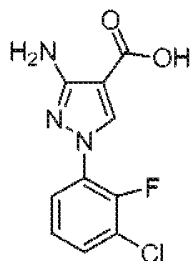


Intermediário 39. ácido 1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução transparente amarela arrefecida (0 °C) de Intermediário 38A (0,100 g, 0,339 mmol) em DCM (3,39 ml) foi adicionado gota a gota tribrometo de boro (0,321 ml, 3,39 mmol). A solução verde claro resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min e então a reação foi deixada a aquecer até ta. Após 45 min, a reação foi adicionada gota a gota a uma mistura agitada vigorosamente de EtOAc frio e NaHCO<sub>3</sub>. Após a adição, a mistura foi agitada vigorosamente durante 10 min. Depois, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o fenol (0,105 g) como um resíduo laranja. MS(ESI)  $m/z$ : 281,0 (M+H)<sup>+</sup> e 283,0 (M+2H)<sup>+</sup>. A uma

solução amarelo laranja transparente do fenol em metanol (2 ml) foi adicionado NaOH a 1,0 M (2,036 ml, 2,036 mmol). A solução borronha transparente resultante foi agitada durante a noite a TA. A de reação foi aquecida até 50 °C durante 2,5 h. A reação foi arrefecida até ta e concentrada. O resíduo foi dividido em porções entre água e EtOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 1,0 M e então isto foi extraído com EtOAc (2x). As camadas orgânicas, após a acidificação, foram combinadas e lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o intermediário 39 (0,0657 g, 77Å) como um sólido castanho laranja. MS(ESI)  $m/z$ : 253,0 (M+H)<sup>+</sup> e 254,9 (M+2H)<sup>+</sup>.

Intermediário 40

ácido 3-Amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermediário 40A. (E)-1-Benzilideno-2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina: Utilizando um procedimento modificado descrito por Deprez-Poulain. (Deprez-Poulain, R. et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 46:3867 (2011).) A uma solução laranja castanho transparente de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina, HCl (3 g, 15,23 mmol) em metanol (60,9 ml) foi adicionado benzaldeído (1,543 ml, 15,23 mmol) seguido da adição lenta de NaOH a 1,0 M (15,23 ml, 15,23 mmol). A solução castanho escuro resultante foi agitada a ta. Ao longo do tempo, foi formado um precipitado. Após 2,5 h, a reação foi detida e o sólido foi

recolhido por meio de filtração. O sólido foi lavado com água, seco ao ar, e seco sob alto vácuo durante a noite para dar o Intermediário 40A (1,01 g, 27Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 249,0 (M+H)<sup>+</sup>.

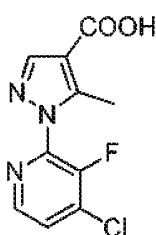
Intermediário 40B. 3-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Uma mistura castanho escuro do Intermediário 40A (1,10 g, 4,42 mmol) e éster etílico do ácido 2-ciano-3-etoxi-2-propenoico (0,786 g, 4,64 mmol) em xileno (5,90 ml) foi aquecido até 160 °C. Após 72 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A reação foi concentrada para dar um resíduo castanho. A seguir, 30 ml de uma solução de 37Å de HClÀEtOH (1:2) foi adicionada para dar uma suspensão. A suspensão foi aquecida até 100 °C. A temperatura elevada uma solução castanho formou-se. Após 20 min., a reação foi arrefecida até ta e o solvente foi removido para dar um resíduo castanho. O resíduo foi dividido em porções entre NaHCO<sub>3</sub> sat. e EtOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar um líquido castanho pesando 1,3 g. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu um sólido branco pérola pesando 0,269 g. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa deu o Intermediário 40B (0,080 g, 6Å) como um sólido branco macio. MS(ESI)  $m/z$ : 284,0 (M+H)<sup>+</sup> e 286,0 (M+2+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 40. ácido 3-Amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma suspensão branca de Intermediário 40B (0,075 g, 0,264 mmol) em metanol (2,64 ml) foi adicionado NaOH a 1,0 M (1,058 ml, 1,058 mmol). a suspensão foi aquecida até 50 °C. Após 3 h, a solução incolor transparente resultante foi arrefecida até ta. Posteriormente, a reação foi concentrada para dar um sólido branco. O sólido foi dissolvido em água e acidificado a pH 3-4 com HCl a 1,0 N para dar um suspensão

branca. A suspensão foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o intermediário 40 (0,0708 g, 105Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 256,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup> e 258,0 ( $M+2+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 41

ácido 1-(4-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermediário 101A. 2-Bromo-4-cloro-3-fluoropiridina: A uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,54 ml, 9,12 mmol) em THF (40 ml) foi adicionado n-BuLi a 1,6 M em hexanos (5,23 ml, 8,36 mmol) gota a gota a -78 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h a 0 °C. Foi então arrefecida até -78 °C e 4-cloro-3-fluoropiridina (0,769 ml, 7,60 mmol) em 5 ml THF foi adicionado gota a gota ao longo de 30 min. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 30 min. À solução foi adicionado NBS (1,624 g, 9,12 mmol) em THF (25 ml) gota a gota e a solução resultante foi agitada durante 1 h a -78 °C, então a temperatura ambiente durante 12 h. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, concentrada e purificada em cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (0,541 g, 34Å) como óleo laranja (volátil). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 1H).

Intermediário 41B. 4-Cloro-3-fluoro-2-hidrazinilpiridina, 2HCl: No frasco de micro-ondas foi adicionado tolueno (3 ml) e purgado com N<sub>2</sub> durante 5 min.

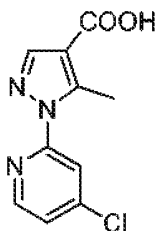
carbazato de terc-butilo (128 mg, 0,950 mmol), Intermediário 101A (200 mg, 0,950 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (310 mg, 0,950 mmol), DPPF (20 mg, 0,036 mmol), e  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25 mg, 0,027 mmol) foram adicionado sequencialmente na solução. O tubo vedado foi aquecido a 100 °C durante 12 h. A reação foi diluída com salmoura, e extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi concentrada à vácuo, rendendo um resíduo oleoso, que foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (41 mg, 16Å) como um sólido laranja. MS(ESI)  $m/z$ : 262,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. Ao sólido foi adicionado EtOH (1 ml) e HCl a 4 N em dioxano (4 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 2 h à ta. A mistura foi concentrada até a secura ao produto desejado. MS(ESI)  $m/z$ : 162,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 41. ácido 1-(4-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de terc-butilo (0,045 g, 0,211 mmol) em acetonitrilo (2 ml) foi adicionado TEA (0,030 ml, 0,215 mmol) seguido de Intermediário 41B (0,038 g, 0,19 mmol). A solução castanho escuro foi agitada durante 1 h a 85 °C. A reação foi concentrada, e água (1 ml) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) foram adicionados. A camada orgânica foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para proporcionar 1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo como óleo castanho. MS(ESI)  $m/z$ : 312,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 - 8,25 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7.51 (f,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). O óleo foi agitado com HCl a 4 N em dioxano (2 ml) durante 12 h à ta. A solução foi evaporada até a secura seguido de coevaporação com tolueno (2x) para dar o produto desejado (12 mg, 22Å). MS(ESI)  $m/z$ : 256,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 42

ácido 1-(4-Cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-

carboxílico



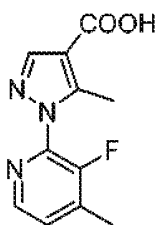
Intermediário 42A. 4-Cloro-2-hidrazinilpiridina, 2HCl: No frasco de micro-ondas foi adicionado tolueno (4 ml) e purgado com N<sub>2</sub> durante 5 min. Carbazato de terc-butilo (66,6 mg, 0,494 mmol), 2-bromo-4-cloropiridina (95 mg, 0,494 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161 mg, 0,494 mmol), e aduto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.03 mg, 4,94 µmol) foram adicionados. O tubo vedado foi aquecido a 100 °C durante 5 h. À mistura de reação foi adicionada água, salmoura e a mistura foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para proporcionar 2-(4-cloropiridin-2-il)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (42 mg, 35%) como um óleo vermelho. MS(ESI) *m/z*: 244,2 (M+H)<sup>+</sup>. Ao óleo acima foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (2 ml) e a reação foi agitada à ta durante 2 h. A mistura foi concentrada até a secura para dar o desejado (36 mg, 34%) como um sólido branco. MS(ESI) *m/z*: 144,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 42. ácido 1-(4-Cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de terc-butilo (0,032 g, 0,148 mmol) em acetonitrilo (2 ml) foi adicionado TEA (0,021 ml, 0,148 mmol) e Intermediário 42A (0,024 g, 0,133 mmol). A solução castanho escuro foi aquecida até 85 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada, e água (1 ml) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) foram adicionados. A camada orgânica foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 27%) como um

óleo amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 294,2 (M+H)<sup>+</sup>. Ao óleo foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (2 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, e a solução laranja transparente foi evaporada até a secagem seguido de coevaporação com tolueno (2x) para dar o produto desejado como sólido rosa pegajoso. MS(ESI)  $m/z$ : 238,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 43

ácido 1-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermediário 43A. 3-Fluoro-2-hidrazinil-4-

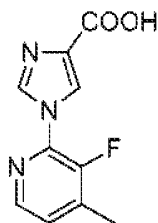
metilpiridina: Num frasco de micro-ondas, uma solução de hidrazina mono-hidrato (0,051 ml, 1,053 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (200 mg, 1,053 mmol), DIEA (0,551 ml, 3,16 mmol) em isopropanol (2 ml) foi aquecida a 50 °C durante a noite. Hidrazina monohidrato adicional (0,100 ml) foi adicionada e a reação foi aquecida a 100 °C durante 30 min, então 120 °C durante 30 min num reator de micro-ondas. Hidrazina monohidrato adicional (0,100 ml) foi adicionada e a reação foi aquecida a 120 °C durante a noite. Os orgânicos voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O sólido resultante foi filtrado para proporcionar o produto desejado. MS(ESI)  $m/z$ : 142,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 43. ácido 1-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A uma solução de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de terc-butilo (0,123 g, 0,575 mmol) em acetonitrilo (2 ml) foi adicionado TEA (0,080 ml, 0,575 mmol) e Intermediário 43A (0,073 g, 0,517 mmol). A solução laranja foi aquecida até 85 °C durante 1 h. 2-((Dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de

terc-butilo adicional (0,160 ml) e Et<sub>3</sub>N (0,080 ml) foram adicionados na solução e a reação foi aquecida a 85 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para dar 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1 H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo como óleo amarelo. MS(ESI) *m/z*: 292,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,58 (s, 9H). Ao óleo foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (2 ml) e a reação foi agitada à ta durante 4 h. A solução laranja transparente foi evaporada até a secura seguido de coevaporação com tolueno (2x) para dar o produto desejado (15 mg, 11Å) como sólido rosa pegajoso. MS(ESI) *m/z*: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 44

ácido 1-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico

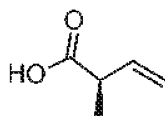


Intermediário 44A. 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo: Uma suspensão de 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (83 mg, 0,658 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (200 mg, 1,053 mmol), iodeto de cobre (I) (125 mg, 0,658 mmol) e carbonato de potássio (546 mg, 3,95 mmol) em DMSO (2 ml) foi aquecida a 120 ° durante 90 min sob condições de micro-ondas. A mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O, e o sólido foi suspenso em EtOAc e MeOH. A camada orgânica combinada foi concentrada à vácuo, rendendo um resíduo oleoso, que foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para dar o produto desejado (5 mg, 3Å). MS(ESI) *m/z*: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 44. ácido 1-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico: A uma solução de Intermediário 44A (5 mg, 0,021 mmol) em THF (0,6 ml) e H<sub>2</sub>O (0,3 ml) foi adicionado LiOH (5 mg). A reação foi agitada durante 12 h à ta. O THF foi removido à vácuo e solução aq. de HCl a 1 N foi adicionado até a solução se tornar ácido. A mistura foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi concentrada até a secura para dar o produto desejado (4 mg, 3Å) como um sólido branco. MS(ESI) *m/z*: 222,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 45

ácido (R)-2-Metilbut-3-enoico



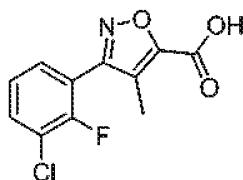
Intermediário 45A. (R)-4-Benzil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona: À solução de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) e N-metilmorfolina (6,14 ml, 55,9 mmol) em THF (62 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol) gota a gota. a mistura de reação foi arrefecida até -78 °C, e agitada durante ~2 h. Num balão separado: À solução de (R)-4-benziloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) em THF (126 ml) a -78 °C foi adicionado gota a gota N-butilítio (2,5 M em hexano) (20,49 ml, 51,2 mmol). Após 35 min, esta reação foi transferida via cânula à primeira reação. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 2 h, depois o banho frio foi removido, e a reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl saturado. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para dar um óleo amarelo (15 g). Purificação por meio de cromatografia em gel de sílica deu o produto desejado (6,59 g, 55Å) como um óleo incolor. MS(ESI) *m/z*: 282,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd,  $J$  = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd,  $J$  = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H) ppm. O outro diastereómero (R)-4-benzil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38Å) também foi obtido como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 260,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Intermediário 45. ácido (R)-2-Metilbut-3-enoico: A uma solução incolor transparente de Intermediário 45A (6,05 g, 23,33 mmol) em THF (146 ml) a 0 °C foi adicionado gota a gota peróxido de hidrogênio (9,53 ml, 93 mmol) (30Å aquoso) seguido de hidróxido de lítio a 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Após 30 min, a reação foi extinta com 25 ml de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado e 25 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. A reação foi então concentrada para remover o THF. O resíduo foi diluída com água e extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3x). A camada aquosa foi acidificada com HCl conc. a pH~3 e depois foi extraída com EtOAc (3x). As camadas de EtOAc foram combinadas, lavadas com salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para proporcionar o produto desejado (2,15 g, 92Å) como um óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,84 (s. l., 1H), 5,94 (ddd,  $J$  = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Intermediário 46

ácido 3-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-5-carboxílico



Intermediário 46A. (E)-3-Cloro-2-fluorobenzaldeído oxima: À solução de 3-cloro-2-fluorobenzaldeído (1,3 g, 8,20 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,695 g, 10,00 mmol) em EtOH (6,83 ml)/água (6,83 ml) foi adicionado NaOH

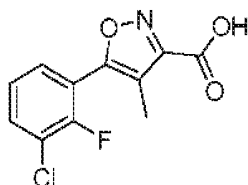
a 1 N (10,00 ml, 10,00 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, então foi acidificada a pH 6 com HCl a 1 N que deu uma suspensão branca. A mistura de reação foi filtrada, e o sólido foi enxaguado com água, e seco ao ar para render o produto desejado (1,31 g, 92%) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 174,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (ddd,  $J$  = 7.8, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7,42 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H) ppm.

Intermediário 46B. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-5-carboxilato de etilo: but-2-inoato de etilo (0,725 ml, 6,22 mmol) e Intermediário 46A (0,36 g, 2,074 mmol) foram dissolvidos em acetonitrilo (10,37 ml). Magtrieve (1,742 g, 20,74 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada num tubo vedado a 80 °C. Após 2 h, a reação foi arrefecida até temperatura ambiente e então foi filtrada através de CELITE®, exaguando com EtOAc. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,009 g, 2% de rendimento) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 284,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7,49 (ddd,  $J$  = 7.8, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7,35 (td,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4,46 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2,25 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 3H), 1,42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm. O outro regioisômero, 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo (0,083 g, 14%) também foi obtido como um óleo incolor. MS(ESI)  $m/z$ : 284,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 46. ácido 3-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-5-carboxílico: À solução de Intermediário 46B (0,011 g, 0,039 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (0,078 ml, 0,078 mmol). Após 18 h, a reação foi extinta com HCl a 1 N (0,1 ml) e então foi concentrada para dar o produto desejado (10 mg, 100% de rendimento) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 255,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. O material foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional.

## Intermediário 47

ácido 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-3-



Intermediário 47A. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol: À solução de 3-cloro-2-fluorobenzaldeído (2,8 g, 17,66 mmol) em THF (88 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi adicionado gota a gota brometo de etilmagnésio (1 M em THF) (21,19 ml, 21,19 mmol). Após 2 h, a reação foi aquecida até  $0^{\circ}\text{C}$  e foi cuidadosamente extinta com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água, salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia em gel de sílica rendeu o produto desejado (2,04 g, 61%) como um óleo incolor. MS(ESI)  $m/z$ : 211,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (td,  $J = 7,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (td,  $J = 7,8, 1,1$  Hz, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 1,92 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H) ppm.

Intermediário 47B. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)propan-1-ona: À solução de Intermediário 47A (1,9 g, 10,07 mmol) em DCM (40,3 ml) foi PDC (11,37 g, 30,2 mmol) e 4Å MS (2 g) (em pó). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h, depois foi filtrada através de CELITE® lavando com DCM. O filtrado foi concentrado. Purificação por meio de cromatografia em gel de sílica rendeu o produto desejado (1,6 g, 85%) como um óleo incolor. MS(ESI)  $m/z$ : 187,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (ddd,  $J = 7,9, 6,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,17 (td,  $J = 7,8, 0,8$  Hz, 1H), 3,00 (qd,  $J = 7,2, 3,3$  Hz, 2H), 1,21 (td,  $J = 7,2, 0,7$  Hz, 3H) ppm.

Intermediário 47C. 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-

2,4-dioxobutanoato de etilo: À solução de LiHMDS (1 M em THF) (3,19 ml, 3,19 mmol) em éter (12 ml) a -78 °C foi adicionado gota a gota uma solução de Intermediário 47B (0,59 g, 3,16 mmol) em éter (2 ml). Após 45 min., oxalato de dietilo (0,492 ml, 3,60 mmol) foi adicionado numa porção, e a reação foi aquecida até ta. Após 18 h, a mistura de reação foi filtrada, lavando com éter. O filtrado foi diluído com EtOAc, lavada com HCl a 1 N, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia em gel de sílica rendeu o produto desejado (0,057 g, 6Å) como um óleo amarelo. MS(ESI) *m/z*: 241,0 (M-OEt)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8 7,80 (ddd, *J* = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 7,8, 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (qd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 1,46 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

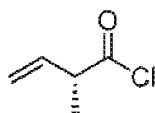
Intermediário 47D. 5-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-3-carboxilato de etilo: A mistura de Intermediário 47C (0,057 g, 0,199 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,017 g, 0,239 mmol) em EtOH (1 ml) foi aquecida num tubo vedado a 90 °C. Após 5 h, a reação foi arrefecida até ta e então foi concentrada. Purificação por meio de HPLC de fase reversa deu o produto desejado (0,022 g, 39Å) como um sólido branco. MS(ESI) *m/z*: 284,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,73 - 7,68(m, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 7,8, 6,2, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Intermediário 47. ácido 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazole-3-carboxílico: À solução de Intermediário 47D (0,009 g, 0,032 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (0,063 ml, 0,063 mmol). Após 3 h, a reação foi extinta com HCl a 1 N (0,1 ml) e então foi concentrada para dar o produto desejado (8,1mag, 100Å de rendimento) como um

sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 255,9 (M+H)<sup>+</sup>. O material foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional.

Intermediário 48

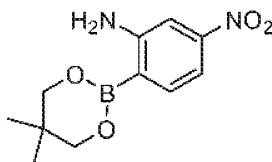
cloreto de (R)-2-metilbut-3-enoilo



Intermediário 48. cloreto de (R)-2-metilbut-3-enoilo: A uma solução arrefecida (0 °C) de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,450 g, 4,49 mmol) em DCM foi adicionado gota a gota cloreto de oxalilo (0,393 ml, 4,49 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min e então foi deixada a agitar à ta durante 80 min. A solução resultante de cloreto de (R)-2-metilbut-3-enoilo foi utilizada diretamente.

Intermediário 49

2-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina

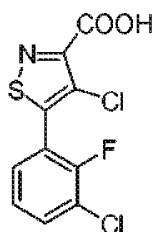


A um balão seco em chama, equipado com condensador de refluxo, contendo 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g, 46,1 mmol), bis(neopentilo glicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), acetato de potássio (13,57 g, 138 mmol), e aduto de PdCb(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,941 g, 1,152 mmol) foi adicionado DMSO (132 ml). A suspensão resultante vermelho-castanho escuro foi desgaseificada com árgon durante 30 min e então a reação foi aquecida até 80 °C. Após 4 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A reação foi deitada lentamente água arrefecida com gelo vigorosamente agitada (300 ml) para dar uma suspensão castanha. Depois de se agitar durante 10 min, a suspensão foi filtrada para recolher o sólido. O sólido foi enxaguado com água (3x125 ml), seco ao

ar, e então seco sob um vácuo para dar um sólido castanho. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 4,36 g de Intermediário 49 como um sólido laranja. MS(ESI)  $m/z$ : 183,1 ( $M-C_5H_8+H$ )<sup>+</sup>.

Intermediário 50

ácido 4-cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-3-carboxílico



Intermediário 50A. 4,5-dicloroisotiazol-3-carboxilato de metilo: A uma solução de ácido 4,5-dicloroisotiazol-3-carboxílico (211 mg, 1,07 mmol) em tolueno (3 ml)) e MeOH (1 ml) foi adicionado trimetilsilildiazometano (2 M em hexano) (0,7 ml, 1,400 mmol) solução gota a gota. A solução amarela pálida foi agitada à ta durante 0,5 h. A solução foi concentrada sob vácuo para dar sólido amarelo, que foi submetido à seguinte reação sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 212,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

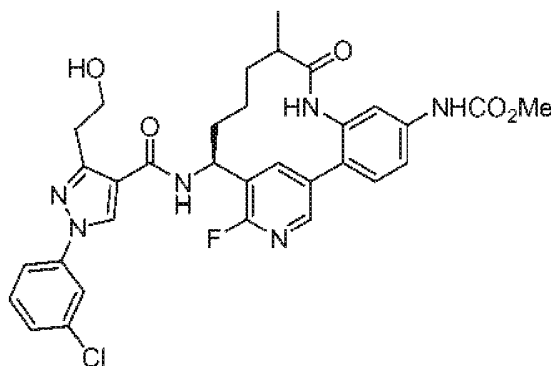
Intermediário 50B. 4-cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazole-3-carboxilato de metilo: A uma solução de Intermediário 50A (0,100 g, 0,472 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,461 g, 1,415 mmol) em DME (3,02 ml) e água (0,605 ml) foi adicionado 4,5-dicloroisotiazol-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,472 mmol). A solução foi purgada com Ar durante 0,5 h. À solução foi adicionado Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,054 g, 0,047 mmol). A mistura de reação foi então vedada e aquecida em micro-ondas durante 0,5 h a 100 °C. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e camada aquosa foi decantada. A camada orgânica foi concentrada à vácuo, rendendo um resíduo oleoso que foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica para dar o produto desejado (53 mg,

37Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 360,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediário 50. ácido 4-cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-3-carboxílico: A uma solução de Intermediário 50B (53 mg, 0,173 mmol) em THF (2 ml) e água (1 ml) foi adicionado hidróxido de lítio monohidrato (0,014 ml, 0,519 mmol). A solução resultante foi agitada durante 2 h à ta. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. A solução aquosa foi acidificada com HCl a 1 N (pH = 2 - 3) e extraída com EtOAc (2x). A solução orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada à vácuo para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (47 mg, 93Å). MS(ESI)  $m/z$ : 291,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 1

N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



1A. (R,E)-N-((5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida: À solução de 5-bromo-2-fluoronicotinaldeído (5 g, 24,51 mmol), etóxido de titânio (IV) (15,42 ml, 73,5 mmol) em DCM (49,0 ml) foi adicionado (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,12 g, 25,7 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta. Após 48 h, a mistura de reação foi deixada em salmoura enquanto agitava rapidamente para formar uma suspensão. A suspensão resultante foi filtrada através de um plugue de

CELITE®, e o bolo de filtro foi lavado várias vezes com DCM. As fases de filtrado foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em  $\text{MgSO}_4$ . As camadas orgânicas foram então concentradas para dar 7,6 g de produto bruto que foi ainda purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (6,97 g, 93Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 330,8 (M+Na)<sup>+</sup>.

1B. (R)-N-((S)-1-(5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A uma solução saturada aquosa de brometo de sódio (420 g, 4084 mmol) (app. 420 g em 450 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ) foi adicionado 1A (6,97 g, 22,69 mmol) e índio (10,42 g, 91 mmol). A esta mistura foi então adicionado 3-bromoprop-1-eno (7,85 ml, 91 mmol) gota a gota, e a suspensão branca turva resultante foi deixada a agitar à ta durante 10 h. A reação foi então extinta com solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada para render o produto bruto. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (8,8 g, 98Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 350,8 (M+H)<sup>+</sup>.

1C. (S)-1-(5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-amina, 2 HCl: A uma solução de 1B (8,8 g, 25,2 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado HCl (31,5 ml, 126 mmol) (4 M em dioxano). A mistura foi agitada a ta durante 1 h e depois concentrada até quase a secura.  $\text{Et}_2\text{O}$  foi adicionado para dar uma suspensão amarela que foi então filtrada e o sólido filtrado foi further lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$ . O filtrado foi concentrado e re-filtrado com  $\text{Et}_2\text{O}$ . O sólido recolhido foi então seca na bomba de vácuo para dar 1C (6,45 g, 80Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 246,9 (M+H)<sup>+</sup>.

1D. (1-(5-bromo-2-ftuoropiridin-3-il)but-3-en-1-

il)carbamato de (S)-terc-butilo: A uma solução de 1C (6,55 g, 20,60 mmol) em DCM (68,7 ml) a 0 °C foi adicionado TEA (11,48 ml, 82 mmol) e Boc<sub>2</sub>O (4,50 g, 20,60 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 h, e então deixada a aquecer até ta. Após agitação durante 2 h, a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada aquosa foi re-extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas depois foram lavadas com salmoura, secas em MgSO<sub>4</sub> para render o produto bruto. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (6,64 g, 87Å) como um sólido branco. MS(ESI) m/z: 368,9 (M+Na)<sup>+</sup>.

1E. (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: A um RBF foi adicionado 1D (4,5 g, 13,04 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (6,52 g, 26,1 mmol), aduto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (1,065 g, 1,304 mmol), e fosfato de potássio, tribásico (5.53 g, 26,1 mmol). O RBF foi equipado com um condensador de refluxo e o aparelho foi submetido a vácuo e preenchido com argon. DMSO desgaseificado (65,2 ml) foi adicionado seguido de H<sub>2</sub>O desgaseificada (1,174 ml, 65,2 mmol). A mistura vermelho escuro foi aquecida até 90 °C durante 1 h, e então deixada a arrefecer até ta. A mistura de reação depois foi dividida em porções entre EtOAc e salmoura, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi re-extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar o produto bruto como óleo preto espesso que foi submetido a cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (5,90 g, 100Å) como uma espuma amarela. MS(ESI) m/z: 403,0 (M+H)<sup>+</sup>.

1F. (3-amino-4-(5-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-6-fluoropiridin-3-il)fenil)carbamato de metilo: A uma solução laranja

transparente de 1E (4,4 g, 9,95 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado sequencialmente zinco (6,51 g, 99 mmol) e cloreto de amônio (5,32 g, 99 mmol). A suspensão resultante amarelo-laranja tornou-se transparente após alguns minutos e foi agitada à ta. Após 2 h, a mistura de reação foi retirada por meio de filtração para remover sólido e concentrada para dar um resíduo. o resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. a camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub> e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado de bis amina como espuma de cor pêssego. A uma solução laranja transparente a -78 °C, do produto de bis amina acima (5,08 g, 13,64 mmol) e piridina (1,103 ml, 13,64 mmol) em DCM (136 ml) foi adicionado gota a gota clorocarbonato de metilo (0,949 ml, 12,28 mmol) e a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1,5 h. A reação foi então extinta com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e deixada a aquecer lentamente até ta. A mistura de reação foi diluída com DCM e a camada aquosa foi re-extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e seguido de salmoura. A camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar o produto bruto como espuma de cor pêssego que foi então purificada utilizando cromatografia em gel de sílica. A análise de COSY NOE confirmaram o local de adição. O produto desejado (4,77 g, 81 Å) foi isolado como uma espuma bege. MS(ESI) *m/z*: 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1G. (4-(5-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-6-fluoropiridin-3-il)-3-((2-metilbut-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: A uma solução de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,216 ml, 2,091 mmol) e 1F (0,900 g, 2,091 mmol) em EtOAc (59,7 ml) foi adicionado DIEA (1,095 ml, 6,27 mmol) e a reação foi deixada a arrefecer até -10 °C sob árgon. A esta mistura foi então

adicionado T<sub>3</sub>P (2,464 ml, 4,18 mmol) e a reação foi deixada a agitar durante 5 min à mesma temperatura e então deixada a aquecer até 0 °C seguido de até ta lentamente enquanto em agitação sob árgon à ta. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para dar 1G (887 mg, 83Å) como um sólido branco. MS(ESI) *m/z*: 513,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1H. N-[(11E)-16-fluoro-9-hidroxi-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadec-11-en-14-il]carbamato de terc-butilo: Uma solução incolor transparente de 11G (887 mg, 1,730 mmol) em DCE (100 ml) foi desgaseificada com árgon, então dividida em 5 frascos de micro-ondas. À mistura acima foi então adicionado Grubbs II (588 mg, 0,692 mmol) (118 mg a cada frasco) e aquecida cada frasco no micro-ondas a 120 °C durante 25 min. A mistura de reação foi então combinada e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado seguido de salmoura. A camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar o produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica. As frações desejadas foram recolhidas e concentradas para dar 1H (568 mg, 68Å) como um sólido castanho. MS(ESI) *m/z*: 485,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1I. N-[(14S)-16-fluoro-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução de 1H (0,568 g, 1,172 mmol) em MeOH (39,1 ml) foi adicionado óxido de platina (IV) (0,027 g, 0,117 mmol). A mistura de reação foi então carregada com gás H<sub>2</sub> utilizando um balão de H<sub>2</sub> e submetida a vácuo com H<sub>2</sub> várias vezes. A mistura de reação foi agitada SOB H<sub>2</sub> durante 40 h. Após agitação durante 40 h, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de CELITE® e o filtrado foi concentrado para render o produto bruto. O

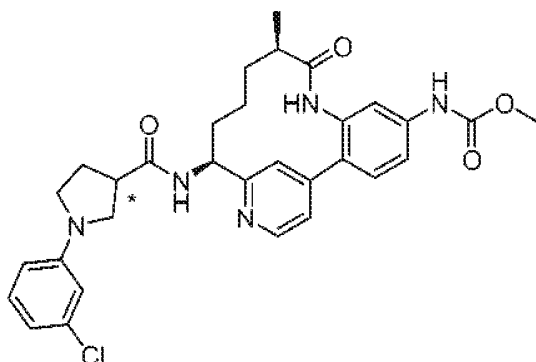
produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o Diastereómero A (1 Ia) (178 mg, 25Å) e o Diastereómero-B (95 mg, 14Å, 1Ib) como sólidos brancos. Diastereómero A-MS(ESI)  $m/z$ : 487,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1J. N-[(14S)-14-amino-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano (5932 µl, 23,73 mmol) foi adicionada a 1Ia (95 mg, 0,158 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta. Após 1 h de agitação, a mistura de reação foi concentrada para dar o produto desejado (73 mg, 100Å). MS(ESI)  $m/z$ : 387,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 1. N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Uma mistura do Intermediário 9 (0,030 g, 0,112 mmol), 1J (0,043 g, 0,112 mmol), DIEA (0,60 ml, 0,334 mmol) e T<sub>3</sub>P (0,115 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada diretamente por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado como um composto homoquiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,96 - 7,95 (dd,  $J$  = 8,3 & 1,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 6,37 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 3,02 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 2,23 - 2,00 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,12 - 1,10 (d, 2H), 0,92 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 635,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 6,44 min (método B).

Exemplo 2

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA



2A. (S,E)-N-((4-Cloropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Liu, G. et al., J. Org. Chem., 64:1278 (1999). A uma solução de S-(-)-t-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) em diclorometano (14,13 ml) foi adicionado sequencialmente sulfato de cobre(II) (2,481 g, 15,54 mmol) e 4-cloropicolinaldeído [1,0 g, 7,06 mmol, preparado de acordo com um descrito modificado por Negi (Synthesis, 991 (1996))]. A suspensão branca foi agitada à ta. Após 3 h, a suspensão castanha foi filtrada através de CELITE®, eluindo com DCM, para dar um filtrado castanho transparente. A concentração deu um óleo castanho pesando 1,85 g. a purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 1,31 g de 2A como um óleo amarelo transparente. MS(ESI)  $m/z$ : 245,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2B. (S)-N-((S)-1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A uma solução arrefecida (-78 °C) de 2A (10 g, 40,9 mmol) em THF (204 ml) foi adicionado gota a gota brometo de alil magnésio (44,9 ml, 44,9 mmol, 1 M em Et<sub>2</sub>O). A mistura da reação foi agitada a -78 °C. Após 2 h, a mistura de reação foi extinta com a adição de NH<sub>4</sub>Cl saturado (25 ml) e então a mistura de reação foi deixada a aquecer até ta. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 2B (9,23 g,

79Å) como um óleo laranja transparente. <sup>1</sup>H RMN indicou uma mistura de diastereómeros de 4,7:1 pelo qual o diastereómero principal se corresponde ao composto do título. MS(ESI) *m/z*: 287,1 (M+H)<sup>+</sup>. 2C. (S)-N-((S)-1-(4-(2-Amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Diastereómero A e 2D. (S)-N-((R)-1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Diastereómero B: A um RBF foi adicionado 2B (9,23 g, 32,2 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (16,09 g, 64,4 mmol), fosfato de potássio, tribásico (13,66 g, 64,4 mmol), DMSO (161 ml), e água (2,90 ml, 161 mmol). O RBF foi equipado com um condensador de refluxo e então o aparelho foi purgado com argon durante 30 minutos. A seguir, aduto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 g, 3,22 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida até 90 °C. Após 4 h, a reação foi arrefecida até ta e então foi deitada into água (1000 ml) para dar uma suspensão. O sólido foi recolhido por meio de filtração e então foi dissolvido em EtOAc. O filtrado foi extraído com EtOAc (1x). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 2C (3,9 g) como uma espuma laranja. Um adicional de 3,84 g de material foi obtido como uma mistura de diastereómeros 2C e 2D. Os diastereómeros foram separados por meio de HPLC prep SFC quiral (QUIRAL-CEL® OD-H; 20Å de metanol-80Å de dióxido de carbono) que deu 2C (2,0 g) como uma espuma laranja e 2D (0,90 g) como uma espuma laranja. A quantidade total de 2C isolado foi (5,9 g, 47Å) como uma espuma laranja. MS(ESI) *m/z*: 389,2 (M+H)<sup>+</sup>. 2E. (S)-N-((S)-1-(4-(2,4-Diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A uma solução laranja transparente de 2C (2 g, 5,15 mmol) metanol (51,5 ml) foi adicionado sequencialmente zinco

(3,37 g, 51,5 mmol) e cloreto de amônio (2,75 g, 51,5 mmol). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente. Após 3 h, a reação foi detida e foi filtrada através de um GMF de 0,45 micra eluindo com metanol para dar um filtrado amarelo. O filtrado foi concentrado, então o resíduo foi dividido em porções entre EtOAc e água, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para dar o 2E (1,86 g, 101Å) como uma espuma amarela. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 359,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2F. 3-amino-4-(2-((S)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)but-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A uma solução transparente amarela arrefecida (-78 °C) de 2E (1,86 g, 5,19 mmol) e piridina (0,420 ml, 5,19 mmol) em DCM (52 ml) foi adicionado gota a gota clorocarbonato de metilo (0,361 ml, 4,67 mmol). A mistura da reação foi agitada a -78 °C. Após 2 h, a reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl saturado e a reação foi deixada a aquecer até ta. A mistura de reação foi então diluída com DCM e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o 2F (2,3 g, 106Å) como uma espuma amarela. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 417,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2G. (S)-Metil3-amino-4-(2-(1-aminobut-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato, 3 HCl: A uma solução amarela transparente de 2F (2,3 g, 5,52 mmol) em MeOH (55,2 ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (13,80 ml, 55,2 mmol). A mistura de reação foi agitada à ta. Após 2 h, a

reação foi concentrada para dar um resíduo amarelo. O resíduo foi suspenso em DCM e então foi concentrado. Isto foi repetido mais uma vez para dar 2G (2,329 g, 100Å) como um sólido amarelo. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 313,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2H. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}fenil)carbamato de metilo: A uma suspensão amarela de 2G (2,328 g, 5,52 mmol) em DCM (18,40 ml) foi adicionado Boc<sub>2</sub>O (1,282 ml, 5,52 mmol) seguido de TEA (3,08 ml, 22,08 mmol). A solução laranja-castanho resultante foi agitada à ta. Após 3 h, a reação foi diluída com DCM e depois lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 2H (1,91 g, 84Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 413,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2I. N-(4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo (Diastereómeros): A uma solução arrefecida (-10 °C) de ácido 2-metilbut-3-enoic (0,456 ml, 4,41 mmol) e 2H (1,82 g, 4,41 mmol) em EtOAc (126 ml) e DIEA (2,312 ml, 13,24 mmol) foi adicionado gota a gota uma solução de anidrido 1- cíclico de ácido propanofosfônico em EtOAc (5,20 ml, 8,82 mmol). Após 5 min, a reação foi deixada a aquecer até 0 °C. Após 7 h, a reação foi detida e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 2I (1,57 g, 72Å) como uma mistura de diastereómeros e como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 495,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2J. éster terc-butílico do ácido ((E)-(10R,14S)-5-Metoxycarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbâmico, Diastereómero A e 2K. éster terc-butílico do ácido ((E)-(10S,14S)-5-

Metoxycarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-díaza-triciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbâmico, Diastereómero A: A um RBF foi adicionado 2I (1,57 g, 3,17 mmol), pTsOH (0,664 g, 3,49 mmol), e DCM (794 ml). O balão foi então equipado com um condensador de refluxo e a solução transparente amarela foi desgaseificada com árgon durante 30 min. A mistura de reação foi então aquecida até 40 °C durante 1 h. Então uma solução de Grubbs II (0,269 g, 0,317 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado gota a gota à mistura de reação. A mistura da reação foi depois agitada a 40 °C. Após 6 h, a reação foi arrefecida até ta. A reação foi lavada com carbonato de sódio saturado, salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para dar o produto bruto como um sólido castanho escuro. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 2J, Diastereómero A (0,374 g, 25Å) como um sólido castanho e uma mistura de 2J, Diastereómero A e 2K, Diastereómero B (0,44 g, 30Å) como um sólido castanho. MS(ESI) *m/z*: 466,9 (M+H)<sup>+</sup>. 2L. N-[(10R,14S)-14-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-díazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Um balão de hidrogenação de 500 ml foi carregada com 10Å de paládio em carbono (0,372 g, 0,349 mmol). O balão foi purgado com árgon e então metanol desgaseificado (72 ml) foi adicionado lentamente ao balão. A seguir, uma solução castanho claro transparente 2J (1,63 g, 3,49 mmol) em etanol (5 ml) foi adicionada. O balão foi pressurizado a 50 psi de hidrogénio e a reação foi agitada durante a noite. Após 20 h, a reação foi detida, diluída com metanol (100 ml) e então a reação foi filtrada através de CELITE®, enxaguando com metanol para dar um filtrado castanho claro transparente. O filtrado foi concentrado para dar um sólido branco pérola pesando 1,37 g. O sólido branco

pérola foi suspenso em metanol (10 ml) e sonificado. O sólido foi recolhido por filtração, enxaguado com metanol (8 ml), seco ao ar, e seco sob vácuo para dar 2L (1,13 g, 69,0Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 469,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2M. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal 2TFA: A uma suspensão branca de 2L (0,45 g, 0,960 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (3 ml, 38,9 mmol). A solução transparente resultante foi agitada à ta. Após 1 h, a reação foi concentrada para dar um sólido. A liofilização deu 2M (0,52 g, 91Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 369,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2M (Alternativa, 2HCl): A um balão contendo 2L (0,880 g, 1,878 mmol) foi adicionado HCl a 4,0 M em dioxano (21,13 ml, 85 mmol). A suspensão resultante foi sonificado para dar uma solução amarela transparente. Após 5 a 10 min, foi formado um precipitado. Após 1 h, a reação foi detida e o precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido foi enxaguado com dioxano e seco ao ar para dar um sólido amarelo higroscópico. O sólido foi dissolvido em metanol, concentrado, e liofilizado para dar o 2M (alternativa, 2HCl) (0,7171 g, 87Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 369,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 2. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nona-deca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA: Uma solução de 2M (0,02 g, 0,034 mmol), Intermediário 11 (0,011 g, 0,050 mmol), EDC (0,013 g, 0,067 mmol), HOBT (10,27 mg, 0,067 mmol) e TEA (0,023 ml, 0,168 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 50 °C. Após 2 h, a reação foi arrefecida até ta e então foi concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa deu o Exemplo 2 (0,012 g, 44Å) como uma mistura de diastereómeros e como um sólido

amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,68 - 7,48 (m, 3H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,65 - 6,43 (m, 3H), 5,11 (dd,  $J$  = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,43 - 3,26 (m, 4H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,37 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 2H), 0,97 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,41 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 576,3  $(\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC analítica TR = 6,70 min.

A sequência preferida para a preparação de composto 2J é descrita abaixo:

2B (Alternativa). (S)-N-((S)-1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A uma mistura arrefecida (0-5 °C) de cloreto de índio(III) (13,56 g, 61,3 mmol) em tetrahidrofurano (170 ml) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 min. Brometo de Alilmagnésio (1 M em dietiléter) (62 ml, 61,3 mmol). A reação foi deixada a aquecer até ta. Após 1 h à ta, uma solução de 2A (10 g, 40,9 mmol) em etanol (170 ml) foi adicionada. Após 2-3 h, a reação foi concentrada sob vácuo a 50-55 °C. O material bruto foi dividido em porções entre acetato de etilo (200 ml) e água (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (100ml), secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o 2B (Alternativa) (13,5 g, 106%) como um óleo amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 287,2  $(\text{M}+\text{H})^+$ . Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional.

2N. 1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-terc-butilo: Composto 2B (Alternativa) foi convertido a 2N em duas etapas pela remoção do auxiliar quiral de acordo com o procedimento na etapa 2G e Boc-proteção de acordo com o procedimento na etapa 2H. MS(ESI) 227,3  $(\text{M}-\text{C}_4\text{Hg}+\text{H})^+$  e 305,4  $(\text{M}+\text{Na})^+$ .

20. 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-

enilcarbamato de (S)-terc-butilo: O composto 20 foi preparado seguindo o procedimento descrito na etapa 2C, substituindo 2B com 2N. MS(ESI) 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2P. 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-terc-butilo: A uma solução laranja transparente de 20 (2,9 g, 7,54 mmol) metanol (75 ml) foi adicionado sequencialmente pó de zinco (4,93 g, 75 mmol) e cloreto de amônio (4,04 g, 75 mmol). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 4 h. A reação foi detida e filtrada através de um GMF de 0,45 micra eluindo com metanol para dar um filtrado amarelo transparente. A concentração do filtrado deu um resíduo amarelo-black. O resíduo foi dividido em porções entre EtOAc e HCl a 0,25 M (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi extraída com HCl a 0,25 M (50 ml). As camadas aquosas combinadas foram basificadas com K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> a 1,5 M e então extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar o 2P (2,63 g, 98Å) como uma espuma castanha. MS(ESI) m/z: 355,2 (M+H)<sup>+</sup>.

2Q. éster metílico do ácido {3-Amino-4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]-fenil}-carbâmico: A uma solução transparente castanha arrefecida (-78 °C) de 2P (2,63 g, 7,42 mmol) e piridina (0,600 ml, 7,42 mmol) em diclorometano (74,2 ml) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 min cloroformato de metilo (0,516 ml, 6,68 mmol). A reação foi agitada a -78 °C. Após 1,5 h, a reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl sat. e a reação foi deixada a aquecer até ta. A reação foi diluída com DCM e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo dissolvido em DCM (~10 ml) e então hexano (~300 ml) foi adicionado para dar

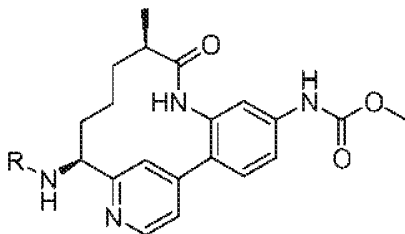
um suspensão castanha com uma substância pegajosa gomosa castanha no fundo. A mistura foi sonicada para dar uma solução quase transparente com a substância castanha no fundo. A solução decantada e a substância do fundo foi enxaguada com hexano, seca para dar 2Q (2,7 g, 88Å) como uma espuma ligeiramente castanha. MS(ESI)  $m/z$ : 413,2 (M+H)<sup>+</sup>.

2I (Alternativa). N-(4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}-3-[(2R)-2-metil-but-3-enamido]fenil)carbamato de metilo: Intermediário 45 (1,201 g, 12,00 mmol), 2Q (3,3 g, 8,00 mmol), piridina (1,937 ml, 24,00 mmol) em EtOAc (40,0 ml) foi arrefecida até -10 °C sob Ar, T<sub>3</sub>P (50 Å em peso em EtOAc) (9,52 ml, 16,00 mmol) foi adicionado gota a gota e agitado a -10 °C, então gradualmente aquecida até ta durante a noite. A mistura de reação foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado duas vezes. A camada aquosa combinada foi extraída com EtOAc. A fase de EtOAc combinada foi lavada com salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (4,06 g, 97Å) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,46 (d,  $J$ = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd,  $J$  = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1.16 (d,  $J$ = 6,9 Hz, 3H). MS(ESI)  $m/z$ : 495,1 (M+H)<sup>+</sup>.

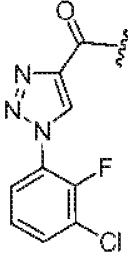
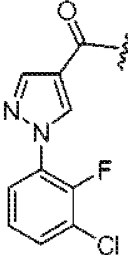
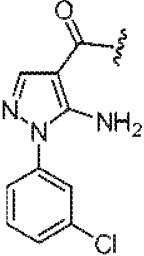
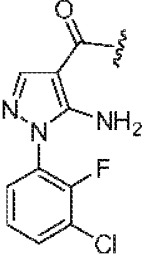
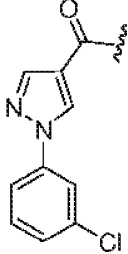
2J (Alternativa). N-[(10R,11E,14S)-14-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: A um RBF foi adicionado 2I (Alternativa) (0,5 g, 1,011 mmol), pTsoH monohidrato (0,212 g, 1,112 mmol), e

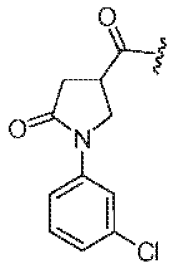
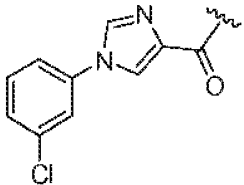
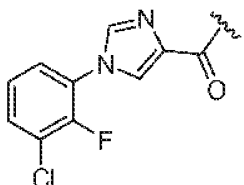
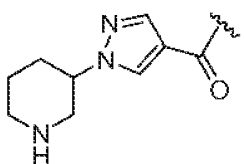
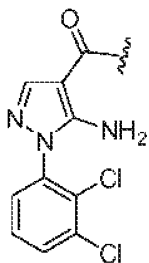
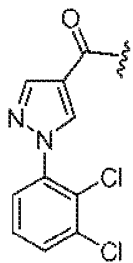
diclorometano (84 ml). O balão foi equipado com um condensador de refluxo e a solução transparente amarela foi desgaseificada com árgon durante 30 min. A reação foi então aquecida até refluxo durante 1 h. Então uma solução de Grubbs II (0,172 g, 0,202 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado gota a gota à mistura de reação. Após 4 h à refluxo, a reação foi arrefecida até ta, lavada com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado, salmoura, seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e concentrada para dar um sólido castanho. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (0,336 g, 71Å) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,52 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 1,4 Hz), 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J$  = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 4,60 (dd,  $J$  = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (dd,  $J$  = 15,1, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (s. l., 1H), 1,04 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H). MS(ESI)  $m/z$ : 467,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

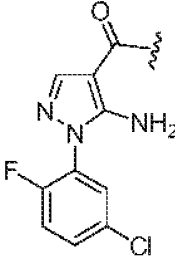
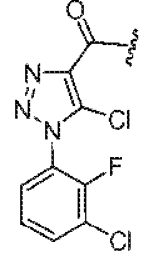
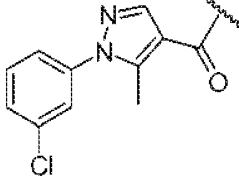
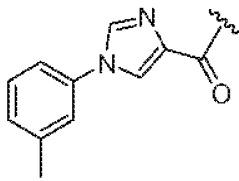
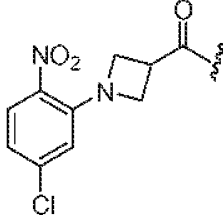
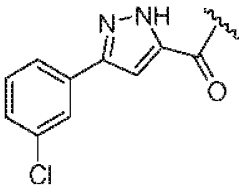
Os seguintes Exemplos no Quadro 2 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 2. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 2 tal como BOP, PyBop, EDCÀHOBT ou HATU. Se for necessário, os produtos acoplados são submetidos a condição de desprotecção de TFA para remover o grupo de protecção de terc-Butilo.



Quadro 2

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R                                                                                   | M+H   | TA, Método | min |
|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|-----|
| 3              | Homoquiral     |    | 592,0 | 7,47 A     |     |
| 4              | Homoquiral     |    | 591,1 | 6,93 A     |     |
| 5              | Homoquiral     |  | 588,0 | 6,32 A     |     |
| 6              | Homoquiral     |  | 606,4 | 44,94 D    |     |
| 7              | Homoquiral     |  | 573,0 | 7,05 A     |     |

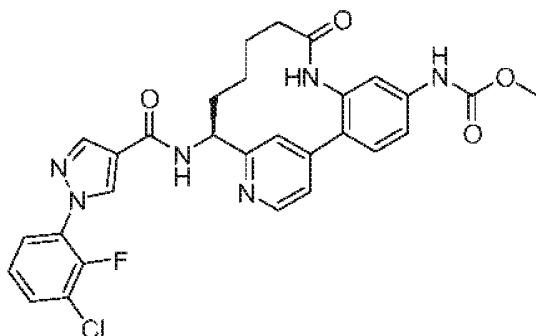
|    |               |                                                                                      |       |        |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| 8  | Homoquiral    |     | 590,3 | 5,69 A |
| 9  | Homoquiral    |    | 573,4 | 5,64 A |
| 10 | Homoquiral    |    | 591,4 | 5,72 A |
| 11 | Diastereómero |  | 546,4 | 2,77 D |
| 12 | Homoquiral    |   | 622,3 | 5,50 A |
| 13 | Homoquiral    |   | 607,3 | 6,00 A |

|                                  |            |                                                                                     |             |
|----------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 14                               | Homoquiral |    | 606,34,79 D |
| 15                               | Homoquiral |    | 626,05,72 A |
| 17                               | Homoquiral |   | 587,35,18 D |
| 18                               | Homoquiral |  | 553,44,82 D |
| 19                               | Homoquiral |  | 607,46,16 A |
| 20                               | Homoquiral |  | 573,35,22 D |
| * Submetido a desproteção de TFA |            |                                                                                     |             |

## Exemplo 21

NN-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-

amido]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



21A. (3-(but-3-enoilamino)-4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A uma solução de ácido but-3-enoico (0,412 ml, 4,85 mmol) em EtOAc (100 ml) foi adicionado DIEA (2,54 ml, 14,55 mmol) e 2G (2 g, 4,85 mmol) e a mistura de reação foi deixada a arrefecer até -78 °C sob árgon. A esta mistura foi então adicionado T3P (5,71 ml, 9,70 mmol) e a reação foi deixada a agitar durante 15 min à mesma temperatura e a reação temperatura foi gradualmente aquecida até ta e agitada à ta durante a noite. Após agitação durante a noite a ta, a mistura de reação foi concentrada para render óleo castanho escuro que foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (1,88 g, 81%) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

21B. ((4E,7S)-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclotetradecina-7,15-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: A um RBF foi adicionado 21A (1,57 g, 3,27 mmol), pTsoH (0,684 g, 3,59 mmol) e DCM (817 ml). O balão foi então equipado com um condensador de refluxo e a solução transparente amarela foi desgaseificada com árgon durante 70 min. A reação foi então aquecida até 40 °C durante 1 h. Num RBF separado foi adicionado Grubbs II (1,109 g, 1,307 mmol) e o balão foi purgado com árgon

durante vários minutos. DCM desgaseificado (2 ml) foi adicionado para dar uma solução borronha transparente. A solução foi então adicionada gota a gota ao longo de 15 min via um seringa à reação acima. A mistura da reação foi agitada a 40-45 °C. Após agitação durante 3 h, a reação foi gradualmente deixada a arrefecer até ta e agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi então lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguido de salmoura. As camadas orgânicas foi então secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para dar um óleo castanho escuro. O produto bruto foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (395 mg, 26Å) como um sólido castanho cinza claro. MS(ESI) m/z: 453,1 (M+H)<sup>+</sup>. 21C. ((7S)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-

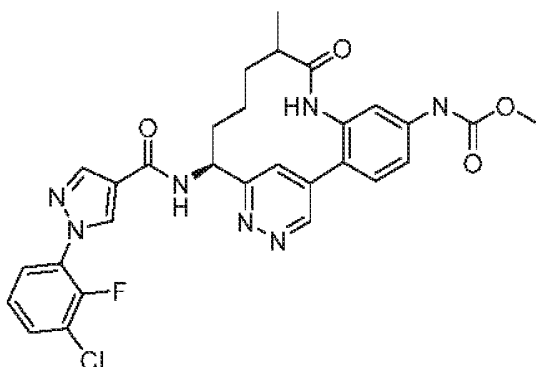
benzodiazaciclodecatria- 7,15-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: Uma mistura de 21B (395 mg, 0,873 mmol) e carbono em paládio (II) (93 mg, 0,087 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (50 -55 psi). Após agitação durante 8 h, a mistura de reação foi filtrada através de micro filtro para render o produto desejado (350 mg, 88Å) como um sólido castanho vermelho. MS(ESI) m/z: 455,2 (M+H)<sup>+</sup>. 21D. ((7S)-7-amino-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclodecatria-15- il)carbamato de metilo: Uma mistura de 21C (20 mg, 0,044 mmol) e HCl (550 µl, 2,200 mmol) (4 N em dioxano) foi agitada à ta. Após agitação durante 2 h, a mistura de reação foi concentrada para render um pó amarelo ocre comoo produto desejado (18 mg, 99Å). MS(ESI) m/z: 355,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 21. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido] -9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,02,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Uma mistura do Intermediário 2 (5,57 mg, 0,023 mmol), HOBT (6,45 mg, 0,042

mmol), EDC (8,07 mg, 0,042 mmol) e DIEA (0,037 ml, 0,211 mmol) em DMF (0,2 ml) foi agitada à ta durante 15 min. A esta mistura foi então adicionado 21D (9 mg, 0,021 mmol) e agitada a ta durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (7,2 mg, 48Å) como um sólido branco pérola.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J = 5,78$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 6,05$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = J = 16$ , 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (t,  $J = 1,38$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 1,65$ , 6,05 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (dt,  $J = 1,51$ , 8,18 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (dd,  $J = 3,85$ , 11,00 Hz, 1H), 0,43 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 577,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . HPLC analítica TR (Método E) = 5,79 min.

#### Exemplo 22

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



22A. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de(S)-terc-butilo: A uma solução de metilfosfonato de dimetilo (15,85 ml, 148 mmol) em THF (99 ml) a -78 °C foi adicionado n-butillítio (93 ml, 148 mmol) gota a gota. Após a conclusão da adição, a reação foi agitada à mesma temperatura durante 30 min e então uma solução de 2-

(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,8 g, 29,7 mmol) em THF (15 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi então agitada durante outros 40 min a -78 °C. A reação foi então extinta adicionando H<sub>2</sub>O e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar um óleo transparente. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (9,3 g, 98Å) como um óleo incolor. MS(ESI) *m/z*: 599,0 (M+Na)<sup>+</sup>. 22B. 4-iodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A uma suspensão amarela arrefecida (0 °C) de 4-iodo-3-nitroanilina (1,320 g, 5 mmol) em DCM (50,0 ml) e piridina (0,445 ml, 5,50 mmol) foi adicionado gota a gota cloroformato de metilo (0,407 ml, 5,25 mmol) e agitada durante 3 h. A reação foi então diluída com DCM, lavada com salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi então dissolvido em DCM mínimo (~20 ml) e então hexano (200 ml) foi adicionado para dar uma suspensão amarela. A suspensão amarela foi então filtrada e o sólido filtrado foi enxaguado com hexano e seco ao ar para obter um sólido amarelo como o produto desejado (1,51 g, 94Å). MS(ESI) *m/z*: 322,9 (M+H)<sup>+</sup>.

22C. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Uma solução de 22B (0,5 g, 1,553 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (1,049 ml, 3,11 mmol), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,109 g, 0,155 mmol) em tolueno (3 ml) num tubo vedado foi aquecido a 110 °C. Após 3 h, a reação foi arrefecida até ta e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi dissolvido em THF (3 ml), seguido de adição de solução de HCl a 1 N (5 mmol). A mistura acima foi então agitada à ta durante 1 h e então diluída com EtOAc. A mistura de EtOAc foi então lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e

concentrada para dar o produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para obter o produto desejado (0,254 g, 69Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 239,3 (M+H)<sup>+</sup>.

22D. ácido 2-(4-((Metoxycarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacético: A uma solução de 22C (11,5 g, 48,3 mmol) em piridina (48,3 ml) foi adicionado dióxido de selênio (8,04 g, 72,4 mmol) em porções. A mistura de reação foi depois agitada sob árgon a 60 °C durante a noite e concentrada. O resíduo foi bombeado durante várias horas para ter certeza de que a maior parte da piridina foi removida. Ao sólido foi então adicionado HCl 1,0 N (80 ml) e filtrado para obter um sólido conzendo que foi seco num forno de vácuo a 45 °C durante a noite. O sólido conzendo foi então misturado com MeOH (200 ml) para render uma suspensão que foi então filtrada e o filtrado foi concentrado para dar uma espuma acastanhada (11,8 g, 79Å) com ainda alguma piridina residual. MS(ESI)  $m/z$ : 269,0 (M+H)<sup>+</sup>.

22E. 2-(4-((metoxycarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo: A um óleo vermelho de 22D (11,8 g, 38,3 mmol) em DCM (150 ml) a 0 °C foi adicionado TEA (7,47 ml, 53,6 mmol) e a mistura foi submetida a sonicação para formar uma solução de cor vermelha. A esta mistura foi então adicionado carbonocloridato de metilo (4,15 ml, 53,6 mmol) a 0 °C. Após 20 min, a mistura de reação foi diluída com DCM (300 ml), lavada com HCl a 1 M, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar um óleo de cor vermelha. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (8,6 g, 80Å) como um pó cinzento claro. MS(ESI)  $m/z$ : 283,0 (M+H)<sup>+</sup>.

22F. (4-(6-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-3-

nitrofenil)carbamato de metilo: A uma solução transparente de 22A (1,16 g, 3,61 mmol) em EtOH (38,4 ml) foi adicionado  $K_2CO_3$  (0,748 g, 5,42 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 h e então concentrada para render um resíduo que foi seco sob vácuo durante 1 h. Ao resíduo foi então adicionado THF (30 ml) seguido de adição de uma suspensão de 22E (1,121 g, 3,97 mmol) em 8 ml de THF gota a gota via um funil de adição. Após 3 h, hidrazina (0,567 ml, 18,05 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a ta durante 4 dias. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc, lavada com HCl a 1 N e salmoura. A camada orgânica foi então seca em  $MgSO_4$ , filtrada, concentrada para dar o produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (0,48 g, 29Å) como um sólido laranja claro. MS(ESI)  $m/z$ : 460,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

22G. (4-(6-(1-aminobut-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de(S)-metilo: A uma solução de 22F (2,2 g, 4,79 mmol) em MeOH (23,94 ml) foi adicionado HCl (4 M em dioxano) (5,186 ml, 20,74 mmol) e agitada à ta durante 6 h. A mistura de reação foi então concentrada para render um sólido acastanhado. Ao sólido acastanhado foi adicionado ACN (23,94 ml) e tricloreto de fosforilo (13,39 ml, 144 mmol), e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante a noite. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi concentrada e seca sob vácuo durante a noite. A mistura bruta foi então arrefecida 0 °C, seguido de adição de HCl a 1 N (20 ml) para extinguir a reação. A mistura foi neutralizada com NaOH a 1 N e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram depois combinadas, lavadas com salmoura, secas e concentradas para dar um sólido acastanhado como o produto desejado (1,03 g, 57Å). MS(ESI)  $m/z$ : 377,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. 22H. (4-(6-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de

metilo: A uma solução de 22G (1,03 g, 2,73 mmol) em DCM (27,3 ml) a 0 °C foi adicionado TEA (1,140 ml, 8,18 mmol) e Boc<sub>2</sub>O (0,760 ml, 3,27 mmol). A reação foi então agitada a 0 °C durante 10 min e então foi lentamente deixada a aquecer até ta e agitada durante a noite. O produto bruto foi concentrado e purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para isolar o produto desejado (414 mg, 36Å) como uma espuma de cor laranja. MS(ESI) *m/z*: 477,9 (M+H)<sup>+</sup>.

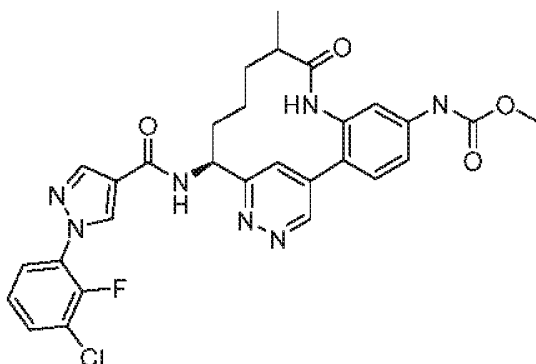
22I. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A uma mistura de 22H (472 mg, 0,988 mmol) e pó ferro (276 mg, 4,94 mmol) em ácido acético (7,407 ml) foi adicionado H<sub>2</sub>O (2,469 ml) e aquecida a 70 °C durante 1 h. A mistura de reação foi então arrefecida utilizando um banho de gelo- H<sub>2</sub>O, seguido de neutralização com NaOH a 10 N (aq), e a solução concentrada de estágio final de NaHCO<sub>3</sub> foi utilizada para ajustar o pH a 7-8. A mistura de reação foi então extraída com EtOAc (3x) e as camadas combinadas de EtOAc foram ainda lavadas com salmoura, secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas, concentradas e purificado por meio de cromatografia em gel de sílica. O produto purificado foi então submetido a separação de HPLC quiral utilizando coluna QUIRALPAK® AD e mistura de 40Å de isopropanol/60Å de heptano) como fase móvel. Dois picos foram vistos eluindo e o pico 1 foi designado como o Diastereómero A (22Ia) e o pico 2 foi designado como o Diastereómero B (22IB) (144 mg, 32Å). MS(ESI) *m/z*: 447,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 22. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 22 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 1 substituindo 1F com 22I seguido de substituição do Intermediário 2 pelo

Intermediário 14 na última etapa de acoplamento. O reagente de acoplamento utilizado na última etapa foi EDCÂHOBT e o produto desejado foi isolado como um composto homoquiral.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,56 (s. l., 1H), 9,22 (s. l., 1H), 7,82 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 4H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,81 (dd,  $J$  = 11,9, 2,8 Hz, 1H), 5,40 (dd,  $J$  = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 4H), 2,90 - 2,48 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,56 - 1,20 (m, 2H), 0,97 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 0,67 (s. l., 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 592,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) = 8,25 min.

#### Exemplo 23

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (Diastereómero A)

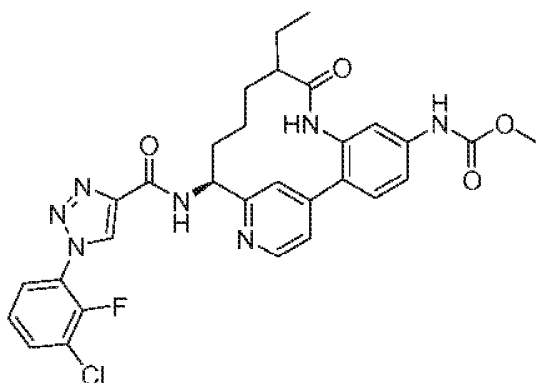


Exemplo 23. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 23 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 22 substituindo 22IB com 22IA.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 9,43 (s. l., 1H), 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,82 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,37 (td,  $J$  = 8,2, 1,5

Hz, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,26 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,50 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 592,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) = 8,27 min.

#### Exemplo 24

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



24A. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-3-((2-etilbut-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: O Composto 24A foi preparado seguindo o procedimento descrito em 2I substituindo 2-ácido metilbut-3-enoico com ácido 2-etilbut-3-enoico. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 24A (0,412g, 74%) como uma espuma amarela. MS(ESI)  $m/z$ : 509,3 (M+H)<sup>+</sup>.

24B. ((4E,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecine-7,15-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo (Diastereómero A) e 24C. ((4E,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecine-7,15-diil)biscarbamato de terc-Butilo metilo (Diastereómero B): Os Compostos 24B e 24C foram preparados seguindo o procedimento descrito em 1H, substituindo 1 G com 24A. A

purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 24C (pico 1, designado como Diastereómero B) [0,05 g, 16Å, MS(ESI)  $m/z$ : 481,2 (M+H)<sup>+</sup>] e 24B (pico 2, designado como Diastereómero A) [0,03 g, 10Å, MS(ESI)  $m/z$ : 481,2 (M+H)<sup>+</sup>].

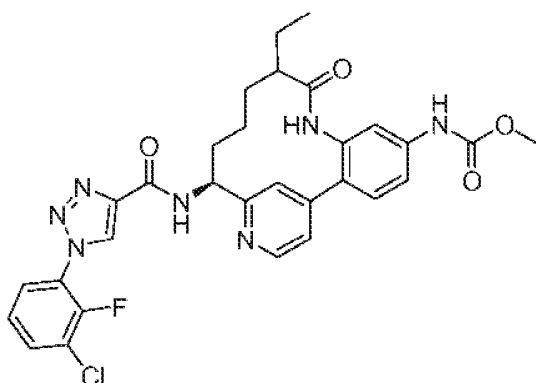
24D. ((3R,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclotetradecine-7,15-diil)biscarbamato de terc-Butilo metilo (Diastereómero B): A uma solução desgaseificada de 24C (0,05 g, 0,104 mmol) MeOH (5 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10Å (0,011 g, 10,40 µmol). A mistura de reação foi então agitada sob balão de H<sub>2</sub> durante 72 h. A mistura de reação foi então filtrada através de um almofada de CELITE® enxaguando com MeOH e DCM. O filtrado foi concentrado para dar 24D (0,045 g, 90Å) como um sólido castanho. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 483,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 24. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 24 (0,006 g, 49Å, sólido amarelo) foi preparado seguindo os procedimentos descritos na etapa 2M, substituindo 2L com 24D; seguido da etapa 2N, substituindo o Intermediário 11 com o Intermediário 1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,26 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J$  = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,5 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (td,  $J$  = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 5,40 (dd,  $J$  = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,46 (m, 3H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 0,89 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 0,70 - 0,59 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 606,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) =

6,32 min.

#### Exemplo 25

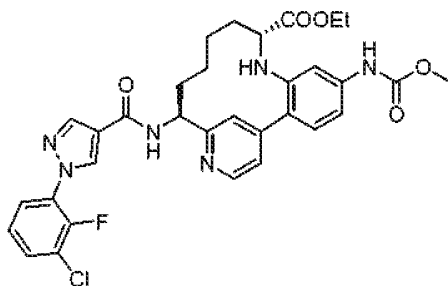
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 25. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 25 (0,013 g, 60Å, sólido amarelo) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 24, substituindo 24C (Diastereómero B) com 24B (Diastereómero A) na etapa 24D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,45 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,61 - 1,38 (m, 3H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 606,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) = 7,09 min.

#### Exemplo 26

(9R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,02,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-9-carboxilato de etilo, sal de 2 TFA



26A. 2-((2-(2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-

((metoxycarbonil)amino)fenil)amino)pent-4-enoato de etilo: Uma mistura de 2G (954 mg, 2,313 mmol) e ácido maleico (537 mg, 4,63 mmol) em ACN (20 ml) foi agitada à ta sob árgon. A esta mistura foi então adicionado 2-oxoacetato de etilo (0,458 ml, 2,313 mmol) (50Å em tolueno) e a agitação continuou durante 5 min. A seguir, aliltributylestanano (0,860 ml, 2,78 mmol) foi adicionado à mistura acima e a agitação continuou durante a noite. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi concentrada à vácuo e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi então lavada com solução de NaOH a 1 N (2x) e seca em MgSO<sub>4</sub>. A camada orgânica foi então concentrada à vácuo para dar o produto bruto que foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (344 mg, 28Å) como um óleo amarelo pálido. MS(ESI) *m/z*: 539,0 (M+H)<sup>+</sup>.

26B. (4E,7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-15-((metoxycarbonil)amino)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclotetradecina-2-carboxilato de etilo: Química de Grubbs foi realizada como descrito antes de 26A para render o produto desejado (0,315 g, 47Å) como um óleo castanho. MS(ESI) *m/z*: 510,9 (M+H)<sup>+</sup>.

26C. (2R,7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-15-((metoxycarbonil)amino)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclotetradecina-2-carboxilato de etilo: Uma mistura de 26B (315 mg, 0,617 mmol), carbono em paládio (II) (131 mg, 0,123 mmol) (10Å em carbono),

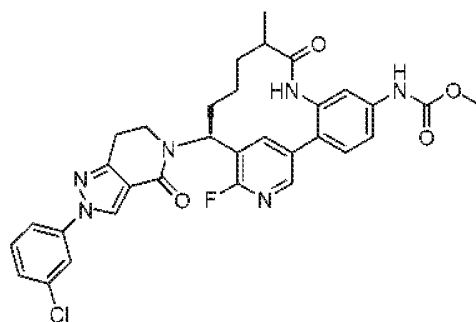
ácido trifluoroacético (0,047 ml, 0,617 mmol) e EtOH (7 ml) foi agitada vigorosamente sob um balão de hidrogênio durante 4 h. A mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada de CELITE® e o solvente foi removido à vácuo para dar um óleo castanho. O óleo foi diluído com EtOAc e lavado com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO<sub>4</sub> e então concentrados para dar o produto bruto. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar 26Ca (132 mg, 42Å, Diastereómero A) como óleo amarelo pálido e 26Cb foi designado como Diastereómero B. MS(ESI) mlz: 513,1 (M+H)<sup>+</sup>. 26D. (2R,7S)-7-amino-15-((metoxicarbonil)amino)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazaciclodecina-2-carboxilato de etilo: Uma mistura de 26Ca (132 mg, 0,258 mmol), HCl (1288 µl, 5,15 mmol) (4 M em dioxano) e EtOAc (2 ml) foi agitado à ta. Após agitação durante 4,5 h, o solvente foi removido à vácuo para dar um sólido amarelo ocre claro como o produto desejado (125 mg, 100Å).

Exemplo 26. (9R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16-diazatriciclo 13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-9-carboxilato de etilo, sal de 2 TFA (Diastereómero A): ): Uma mistura de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (3,82 mg, 0,016 mmol), HOBT (4,42 mg, 0,029 mmol), EDC (5,53 mg, 0,029 mmol) e DIEA (0,025 ml, 0,144 mmol) em DMF (0,2 ml) foi agitada à ta durante 5 min. À mistura acima foi então adicionado 26D (7 mg, 0,014 mmol) e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reação foi diluída com MeOH e purificada por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (4,2 mg, 33Å) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,86 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (td, 1H, J =

8, 2), 7,62 (dd,  $J = 6,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,44 (ddd,  $J = 8,1, 6,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,35 (d, 1H,  $J = 8$ ), 7,30 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,22 (td,  $J = 8,2, 1,6$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,93 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,97 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,20 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 635,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método E) = 7,39 min.

## Exemplo 27

N-[(14S)-14-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



27A. metanossulfonato de 2-(1-(3-Clorofenil)-4-(((7S)-9-fluoro-15-((metoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,10-benzodiazacicotetradecin-7-il)carbamatoil)-1H-pirazol-3-il)etilo: A uma solução do Exemplo 1 (0,01 g, 0,016 mmol) em piridina (0,274 ml, 3,39 mmol) e DCM (0,5 ml) foi adicionado sulfonilcloreto de metano (1,23 µl, 0,016 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada e levada à seguinte etapa sem tratamento final ou purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 713,5 (M+H)<sup>+</sup>.

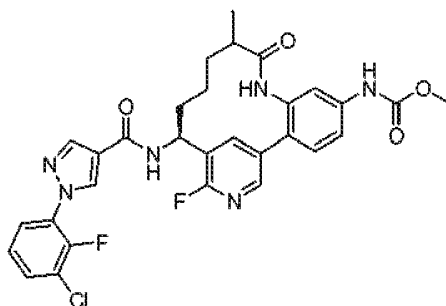
27B. ((7S)-7-(((3-(2-cloroetil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)-9-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,10-benzodiazacicotetradecin-15-il)carbamato de metilo: O

produto bruto da etapa 27A (0,014 g, 0,020 mmol) foi dissolvido em DCM (1 ml) e transferido a um tubo vedado onde o DCM foi evaporado. Ao sólido acima foi então adicionado DIEA (0,2 ml) e tolueno (1 ml). O balão de reação foi vedado e aquecido até 110 °C durante 18 h. Alíquota LCMS não mostra produto de fechamento de anel, mas apenas o produto cloroetilo foi observado. MS(ESI)  $m/z$ : 653,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 27. N-[(14S)-14-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: NaH (0,147 mg, 6,12 µmol) foi adicionado a uma solução em THF de 27B (4 mg, 6,12 µmol) e a isto foi adicionado excesso de NaI e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi extinta com H<sub>2</sub>O (0,1 ml), concentrada e purificada diretamente em HPLC de fase reversa. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (dd,  $J$  = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 5,75 - 5,71 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 617,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método B) = 11,7 min.

Exemplo 28

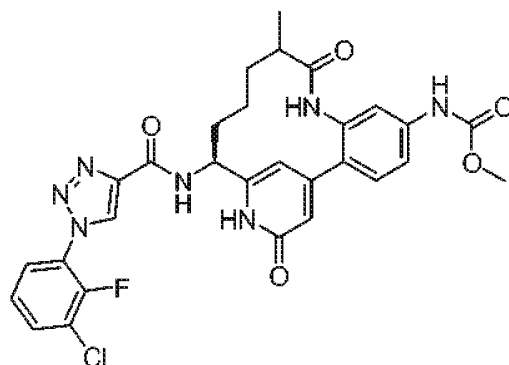
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 28. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: o Exemplo 28 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 1 utilizando 1Ib e substituindo o Intermediário 9 com o Intermediário 2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 -8,18 (m, 2H), 7,81 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,35 (td,  $J$  = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 5,18 -5,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,09 -2,23 (m, 1H), 1,94 -2,09 (m, 1H), 1,71 -1,87 (m, 1H), 1,51 -1,63 (m, 1H), 1,29-1,43 (m, 1H), 1,06 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 4H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 609,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 9,71 min (Método A).

Exemplo 29

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



29A. 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo: : A uma solução de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (9,0 g, 43,0 mmol) em tolueno (150 ml) foi adicionado etileno glicol (7,20 ml, 129 mmol) seguido de p-TsOH (0,409 g, 2,152 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a temperaturas de refluxo com remoção azeotrópica de H<sub>2</sub>O utilizando uma armadilha de Dean-Stark durante 4 h. A mistura de reação foi então arrefecida e diluída com DCM. As camadas DCM foram então lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e concentrada para render um resíduo. e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi dissolvido em quantidade mínima de DCM e purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (8,53 g, 78Å) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,00 (dt, J = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,94 (dt, J = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

29B. ácido 4-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoico: hidróxido de lítio monohidrato (5,67 g, 135 mmol) foi adicionado a uma solução de 29a (11,4 g, 45,0 mmol) em THF (120 ml), MeOH (120 ml) e H<sub>2</sub>O (40,0 ml). A mistura acima foi então aquecida até 50 °C. Após 1 h, o aquecimento foi reduzido até ta e a agitação continuou durante a noite. À mistura de reação foi então adicionada H<sub>2</sub>O (50 ml) e os orgânicos foram concentrados. A camada aquosa restante foi tornada ácida com solução de HCl a 1,0 N para precipitar os sólidos. Os sólidos foram recolhidos por meio de filtração, lavados com H<sub>2</sub>O e secos sob vácuo durante a noite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,68 (s. l., 1H), 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H) ppm.

29C. (4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A uma solução de 29B (6,77 g, 28,3 mmol) em THF

(100 ml) foi adicionado TEA (7,89 ml, 56,6 mmol) gota a gota em THF (25 ml) a -5 °C num banho de gelo-sal. A temperatura foi mantida a -5 °C, e uma solução de cloroformato de etilo (3,25 ml, 34,0 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 minutos. Após agitação durante um adicional de 30 minutos, Uma solução de azida de sódio (3,68 g, 56,6 mmol) em H<sub>2</sub>O (12,5 ml) foi adicionada gota a gota. Após agitação durante 1 hora adicional, a mistura de reação foi concentrada à vácuo (sem aquecimento). O resíduo oleoso foi dissolvido no Et<sub>2</sub>O (100 ml), lavado com H<sub>2</sub>O, salmoura, e seco em sulfato de sódio, filtrado, e concentrado (sem aquecimento) para dar a azida de acilo. Este material foi dissolvido em tolueno (100 ml) e aquecido até 110 °C. Após 1 h, a temperatura foi diminuída até 80 °C, MeOH (60 ml) foi adicionado, e o aquecimento continuou durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (5,01 g, 66Å) como um sólido âmbar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,21 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 3,69 (s, 3H) ppm.

29D. (4-formil-3-nitrofenil)carbamato de metilo: 29C (5,00 g, 18,64 mmol) foi adicionado a uma solução de TFA (27 ml) e H<sub>2</sub>O (3 ml) e agitada à ta. Após 3 h, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido em porções entre H<sub>2</sub>O e EtOAc. A camada orgânica foi depois lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada, concentradas para dar um sólido amarelo claro como o produto desejado (3,83 g, 92Å). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,59 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm.

29E. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato

de(S)-terc-butilo: A uma solução de metilfosfonato de dimetilo (13,98 ml, 131 mmol) em THF (87 ml) a -78 °C foi adicionado n-BuLi (82 ml, 131 mmol) lentamente. Após a conclusão da adição, a reação foi agitada durante 40 min e então uma solução de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,0 g, 26,2 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado lentamente. A agitação continuou durante outros 40 min a -78 °C. A mistura de reação foi então extinta pela adição de H<sub>2</sub>O (2,357 ml, 131 mmol). A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para dar um óleo transparente. O produto bruto foi finalmente purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado (7,46 g, 89Å) como um óleo incolor. MS(ESI) m/z: 343,9 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,63 - 5,76 (1 H, m), 5,08 - 5,17 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (1 H, m), 3,80 (3 H), d, J = 2,20 Hz), 3,77 (3 H), d, J = 2,20 Hz), 3,28 - 3,37 (1 H, m), 3,05 - 3,16 (1 H, m), 2,58 - 2,69 (1 H, m), 2,42 (1 H), dt, J = 14,58, 7,29 Hz, 1,43 (9 H), s) ppm.

29F. (4-((1E,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxohepta-1,6-dien-1-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A uma solução vigorosamente agitada de 29E (4,47 g, 13,92 mmol) e 29D (2,6 g, 11,60 mmol) em THF (anidro) (115 ml) e EtOH (absoluto) (1,148 ml) sob azoto foi adicionado em porções K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (anidro) (2,56 g, 18,56 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada a aquecer até ta e então a mistura foi aquecido a 55 °C. A mistura de reação foi então filtrada com o auxílio de EtOAc e o filtrado evaporado até um resíduo que foi dissolvido numa pequena quantidade de cloreto de metileno e purificado por meio de cromatografia de fase normal para dar o produto desejado (4,38 g, 90Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)

$m/z$ : 420,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H), 5,77 (ddt,  $J$  = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,32 (td,  $J$  = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

29G. (4-(6-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A uma solução de 29F (3,0 g, 7,15 mmol) e brometo de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)piridínio (1,189 g, 7,15 mmol) em EtOH (130 ml), foi adicionado amônio acetato (11,03 g, 143 mmol) em porções. Após 15 min, a mistura foi agitada a 75 °C. A mistura de reação foi então concentrada e dissolvida em EtOAc. A camada orgânica foi, depois, lavada com HCl a 1,0 N, H<sub>2</sub>O, solução saturada de bicarbonato de sódio e finalmente salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para render um resíduo que foi purificado por meio de cromatografia de fase normal para isolar o produto desejado (2,2 g, 67%) como um sólido castanho. MS(ESI)  $m/z$ : 459,3 (M+H)<sup>+</sup>.

29H. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A uma solução de 29G (2,9 g, 6,33 mmol) em MeOH (120 ml) foi adicionado cloreto de amônio (0,677 g, 12,65 mmol) e zinco (4,14 g, 63,3 mmol). A suspensão foi agitada durante 1 hora à ta e então a 65 °C durante a noite. A suspensão foi filtrada em quente através de um plugue de CELITE® e o bolo de filtro foi lavado em quente com MeOH. O filtrado foi concentrado e seco sob vácuo para dar um sólido castanho amarelado. Este resíduo foi re-dissolvido em EtOAc (com 10% de MeOH), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio, filtrada e

concentrada. O produto bruto foi então submetido a separação quiral utilizando quiral AD-H 21 x 250 mm, utilizando uma mistura de 35Å (50Å50 EtOH, i-PrOH e 0,1Å DEA) e 65Å de CO<sub>2</sub> com uma taxa de fluxo de 70 mlÅmin e 150 bar a 40 °C. Cada enantiômero separado foi concentrado separadamente e o sólido resultante colocado sob vácuo durante a noite. Os dados analíticos correspondem ao produto desejado (1,12 g, 41Å, 29Ha). MS(ESI) *m/z*: 429,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,91 - 5,74 (m, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 1,45 (s. l., 9H) ppm. O outro isômero (29Hb) é também separadamente isolado.

29I. (4-(6-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-((2-metil- but-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: Cloroformato de isobutilo (0,956 g, 7,00 mmol) foi adicionado a 2- ácido metilbut-3- enoico (0,701 g, 7,00 mmol) e 4-metilmorfolina (0,770 ml, 7,00 mmol) em THF (33,3 ml) a 0 °C sob uma atmosfera de azoto e agitada durante 3 h. Os sólidos resultantes foram retirados por meio de filtração e o filtrado foi utilizado diretamente para a seguinte etapa. A um balão de fundo redondo contendo o anidrido misto, 29H (0,200 g, 0,467 mmol) e 4-metilmorfolina (0,770 ml, 7,00 mmol) em DMF (6 ml) foi adicionado em porções (1 ml) a cada dez minutos ao longo de 1 h. A mistura de reação foi então agitada à ta. Depois de 3 d, a mistura de reação foi dividida em porções entre EtOAc e NaOH a 1,0 (20 ml). A camada orgânica foi lavada com NaOH a 1,0 N, H<sub>2</sub>O, solução de HCl a 1,0 N, H<sub>2</sub>O, e salmoura. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi novamente dissolvido em THF (20 ml) e tratado com NaOH (10 ml, 10,00 mmol). Após agitação durante 1 h, a mistura de reação foi concentrada e

purificada por meio de HPLC de fase reversa para dar o produto desejado (0,09 g, 38Å). MS(ESI)  $m/z$ : 511,4 (M+H)<sup>+</sup>.

29J. ((7S)-3-metil-2,10-dioxo-2,3,4,5,6,7,9,10-octahidro-1H-12,8-(meteno)-1,9-benzodiazaciclotetradecine-7,15-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: Uma solução de 29I (90 mg, 0,176 mmol) em DCE (anidro) (9793 µl) num frasco de micro-ondas foi desgaseificada durante 15 minutos. A esta solução foi então adicionado triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-

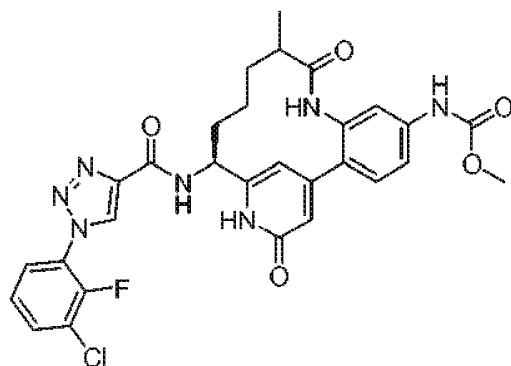
ilideno][benzilidina]rutênio(IV)dicloreto (60,0 mg, 0,071 mmol) e a mistura foi aquecida até 120 °C durante 30 min sob condições de micro-ondas. A mistura de reação foi então concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa. Frações para diastereómero 29J1 (menor; Pico 1; TR mais polar (por meio de ACN PREP) = 3,776 minutos) e diastereómero 29J2 (principal; Pico 2; TR menos polar (por meio de ACN PREP) = 3,978 minutos) foram concentrados. 29J1 recuperado (8,2 mg, 19Å) e 29J2 (14,8 mg, 35Å) após macrociclicização de Grubbs. Cada diastereómero foi tomado em redução PtO<sub>2</sub> por meio de dissolução com EtOH (10 ml) em dois vasos de hidrogenação separados, tratamento a cada um com igual quantidade de óxido de platina(IV) (12,01 mg, 0,053 mmol), e exposto a gás hidrogênio (55 psi) durante a noite. As reações foram filtradas, concentradas, e levadas à seguinte reação sem purificação adicional. Análogos saturados finais de 29J3 (8,4 mg, 20Å) e 29J4 (13,8 mg, 32Å) foram recuperados como películas castanhas. MS(ESI)  $m/z$ : 485,3 (M+H)<sup>+</sup> para ambos os diastereómeros.

Exemplo 29. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: O Exemplo 21 foi

preparado da mesma maneira que Exemplo 1 submetendo 29J4 a deproteção Boc seguido de T3P acoplamento utilizando a amina livre e o Intermediário 1. A mistura de reação bruta foi purificada por meio de HPLC de fase reversa.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,88 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (ddd,  $J$  = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 6,67 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 5,17 (dd,  $J$  = 10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,79 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,58 (m, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 3H), 1,04 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 608,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) = 6,27 min.

#### Exemplo 30

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: O Exemplo 30 é preparado da mesma maneira que com Exemplo 29 substituindo 29J4 com 29J3.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,90 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,6, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,11 (dd,  $J$  = 10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H),

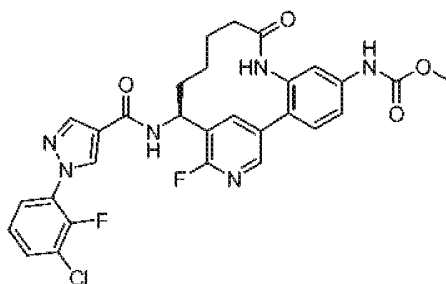
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

212

HPLC analítica TR (Método E) = 6,00 min.

Exemplo 32

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

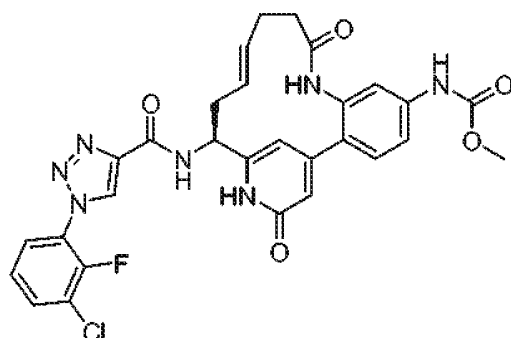


Exemplo 32. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 32 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 21 utilizando 1F em vez de começar com 21A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,36 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,39 -2,55 (m, 1H), 2,08 -2,23 (m, 1H), 1,94 -2,08 (m, 2H), 1,60 -1,84 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 1H), 0,99 -1,21 (m, 1H) ppm.

MS(ESI) m/z: 594,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 9,18 min (Método A).

Exemplo 33

N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9,18-dioxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(19),2,4,6,12,16(20)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



33A. (4-(6-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(pent-4-enoilamino)fenil)carbamato de metilo: A uma solução de 29H (115,4 mg, 0,269 mmol) em DCM (40 ml) foi adicionado piridina (0,109 ml, 1,347 mmol). O balão foi colocado sob azoto e a mistura arrefecida até 0 °C. A esta mistura foi então adicionado cloreto de pent-4-enoilo (0,104 ml, 0,943 mmol) e a mistura foi agitada durante 10 minutos à mesma temperatura e a mistura de reação foi lentamente deixada a aquecer até ta e agitada à ta. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e the resultante amarelo resíduo foi absorvido em THF e NaOH a 1 N (5:2, 7 ml) e agitada a 30 °C durante 1,5 h para efetuar a hidrólise do intermediário o-acilado ao produto desejado. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e HCl a 1 N foi adicionado para ajustar o pH a 5-6 e as duas fases foram separadas. A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2x) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados até um resíduo. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (97 mg, 70Å) como um sólido ocre. MS(ESI) *m/z*: 511,1 (M+H)<sup>+</sup>.

33B. ((5E,8S)-2,11-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-13,9-(meteno)-1,10-benzodiazaciclopentadecine-8,16-diil)biscarbamato de terc-Butilo metilo: A um frasco de micro-ondas foi carregado com 33A (96,6 mg, 0,189 mmol) e

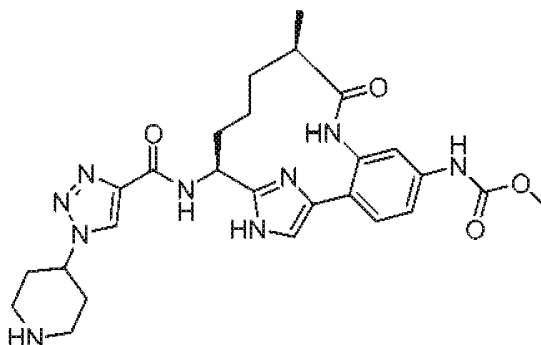
[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][benzilidene]rutênio(IV)dicloreto de triciclohexilfosfina (64,4 mg, 0,076 mmol). O frasco foi então tampado, purgado com argon e DCE (anidro - desgaseificado) (10 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi então aquecida até 120 °C durante 30 minutos no micro-ondas. A mistura foi então arrefecida até ta e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado seguido de salmoura. As camadas orgânicas foram então secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas para dar um sólido escuro. O produto bruto foi então purificado utilizando HPLC de fase reversa para render o produto desejado (24 mg, 26Å) como um sólido castanho. MS(ESI) *m/z*: 483,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 33. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9,18-dioxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(19),2,4,6,12,16(20)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A um RBF contendo 33B (4,1 mg, 8,50 µmol) foi adicionado HCl (4 M em dioxano) (2 ml, 8,00 mmol) e a mistura de reação foi agitada sob azoto à temperatura ambiente. Após 1 h, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional. A uma solução do produto de Boc desprotegido (3,59 mg, 8,57 µmol) e DIEA (0,015 ml, 0,086 mmol) em DMF (anidro) (1,5 ml) sob azoto foi adicionado Intermediário 1 (2,485 mg, 10,28 µmol) seguido de T<sub>3</sub>P (7,65 µl, 0,013 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 20 min à temperatura ambiente. Após 20 min, a mistura de reação foi diluída com MeOH a 2 ml e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto final desejado (2,4 mg, 43Å) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,56 - 5,49 (m, 2H), 5,03 - 4,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 3H), 2,51 -

2,38 (m, 5H). MS(ESI)  $m/z$ : 606,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,75 min.

#### Exemplo 34

N-[(10R, 14S)-10-metil-9-oxo-14-[1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de bis TFA



34A. 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxycarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A uma solução incolor transparente de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) foi adicionado hidrogênio carbonato de potássio (1,622 g, 16,20 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 20 min à ta e então arrefecida até 0 °C. À mistura de reação acima foi adicionada uma solução de Intermediário 16 (4,28 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) gota a gota e a mistura de reação foi deixada a aquecer até ta e então agitada à ta. Após 18 h, a reação foi arrefecida até 0 °C e deixada em gelo-água arrefecida. A camada aquosa foi então extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>Oe salmoura. A camada orgânica foi então seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para render uma espuma amarela como 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxycarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo (6,09 g, 100%). MS(ESI)  $m/z$ : 450,5 (M-H)<sup>+</sup>.

34B. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-

1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A um RBF de 1000 ml contendo 34A (6,09 g, 13,49 mmol) foi adicionado xileno (135 ml) e a mistura acima foi sonicada para obter uma solução transparente amarela. A esta solução foi então adicionado acetato de amônio (10,40 g, 135 mmol) e o balão foi equipado com uma armadilha de dean-stark e condensador de refluxo. A reação foi aquecida até 110 °C durante 2 h e então elevada até 140 °C durante 2 h. Após um total de 4 h de agitação, a reação foi detida e arrefecida até ta. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x) e salmoura. A camada orgânica foi então seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para render uma goma castanha que foi purificada utilizando cromatografia em gel de sílica para isolar uma espuma castanha como o produto desejado (0,91 g, 16Å). MS(ESI) m/z: 432,5 (M+H)<sup>+</sup>.

34C. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Um RBF de 25 ml seco em chama foi carregado com NaH (0,092 g, 2,295 mmol) e então THF (4,17 ml) foi adicionado para dar uma suspensão cinza. A suspensão acima foi então arrefecida até 0 °C e então uma solução amarela transparente de 34B (0,9 g, 2,086 mmol) em THF (4,17 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi então agitada a 0 °C durante 30 min e então deixada a aquecer até ta e agitada durante 0,5 h. A suspensão amarela foi novamente arrefecida até 0 °C e então SEM-Cl (0,370 ml, 2,086 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação turva resultante foi agitada a 0 °C. Após 1 h, a reação foi detida por extinção com NH<sub>4</sub>Cl saturado seguido de diluição com EtOAc. As camadas foram depois separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado,

salmoura, secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas, e concentradas para obter um óleo amarelo que foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como espuma amarela (0,424 g, 36Å). MS(ESI)  $m/z$ : 562,0  $(\text{M}+\text{H})^+$ . 1D NOE confirmou a posição regioisomérica de SEM no anel de imidazol.

34D. (S)-Metil4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato: A uma solução de 34C (0,424 g, 0,755 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado zinco (0,494 g, 7,55 mmol) e cloreto de amônio (0,404 g, 7,55 mmol). A mistura foi então agitada a 60 °C num tubo vedado. Após 4 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e a suspensão amarela foi diluída com DCM e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada aquosa foi extraída com 15Å de IPA em  $\text{CHCl}_3$ . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um sólido laranja como o produto desejado (0,31 g, 77Å). MS(ESI)  $m/z$ : 532,4  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

34E. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-((trifluoroacetil)amino)fenil)carbamato de metilo: Uma solução de 34D (10,2 g, 19,18 mmol) e TEA (3,19 ml, 23,02 mmol) em EtOAc (50 ml) foi arrefecida até 0 °C sob árgon. A esta solução foi adicionado anidrido 2,2,2-trifluoroacético (2,97 ml, 21,10 mmol) gota a gota via uma bomba de seringa. Após a conclusão da adição, a mistura de reação foi agitada durante another 30 min a 0 °C. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc, lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , salmoura e seca em  $\text{MgSO}_4$ . O produto bruto foi então filtrado para remover os sólidos e a camada orgânica foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (10,69 g, 89Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)

$m/z$ : 627,9 (M+H)<sup>+</sup>.

34F. 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxycarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhex-3-enoato de (6S,E)-benzilo: A uma solução de 34E (3,3 g, 5,26 mmol) e Intermediário 17 (5,91 g, 31,1 mmol) em DCM (80 ml) foi adicionado pTsOH (0,905 g, 5,26 mmol). A solução acima foi então borbulhada com árgon durante 30 min. A mistura de reação foi vedada, aquecida até 40 °C sob árgon durante 10 min, e Grubbs II adicionado (1,5 g, 1,767 mmol) em 20 ml de DCM desgaseificado com árgon gota a gota via bomba de seringa ao longo de 3 h enquanto mantém a temperatura de reação a 40 °C. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (aq) concentrado e salmoura. A camada orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (1,93 g, 46Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 790,4 (M+H)<sup>+</sup>.

34G. ácido (6S)-6-((terc-Butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxycarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhexanoico: Uma solução de 34F (1,76 g, 2,228 mmol) em MeOH (40 ml) foi submetida a vácuo e preenchida com árgon. A esta solução sob árgon foi adicionado paládio em carbono (10Å) (500 mg, 0,470 mmol), submetida a vácuo e preenchida com gás H<sub>2</sub> (3x). A mistura de reação foi então agitada à ta sob balão de H<sub>2</sub>. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi filtrada através de CELITE®. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para isolar o produto desejado (1,23 g, 79Å) como um sólido bege. MS(ESI)  $m/z$ : 702,1 (M+H)<sup>+</sup>.

34H. ácido (6S)-6-(4-(2-Amino-4-((metoxycarbonil)amino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilhexanoico: A uma solução de 34G (1,656 g, 2,360 mmol) em MeOH (14 ml) foi adicionado LiOH (2 N aq) (7 ml, 14,00 mmol). A mistura da reação foi vedada e aquecida a 60 °C. Após 1 h, a mistura de reação foi arrefecida num banho de gelo e H<sub>2</sub>O, HCl a 1 N (aq) foi adicionado para ajustar o pH para 6. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x60 ml). As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para render o produto desejado (1,43 g, 100Å) como um sólido cinzento. MS(ESI) m/z: 606,3 (M+H)<sup>+</sup>.

34I. ((3R,7S)-3-metil-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecina-7,14-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: A uma mistura de BOP (1141 mg, 2,58 mmol), DMAP (529 mg, 4,33 mmol) e DIEA (1,261 ml, 7,22 mmol) em DCM (300 ml) foi adicionado 34H (625 mg, 1,032 mmol) em DMF (5 ml) gota a gota via bomba de seringa. A mistura de reação foi agitada à ta durante 2 dias antes de ser transferida a um vaso vedado. A reação foi aquecida a 50 °C durante 48 h antes de arrefecimento até ta. A mistura de reação foi concentrada a um pequeno volume e ao resíduo foi adicionado EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com solução a 10Å de LiCl para remover DMF e as camadas orgânicas foram secas em MgSO<sub>4</sub>. A camada orgânica foi então concentrada e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica seguido de HPLC de fase reversa. Dois picos principais foram visto em HPLC e o primeiro pico foi identificado como o produto desejado (o segundo pico é o outro isômero) com base em estudos de raios X anteriores e estereoquímica é atribuída com base em compostos anteriores. Isolado 132 mg (22Å) do produto

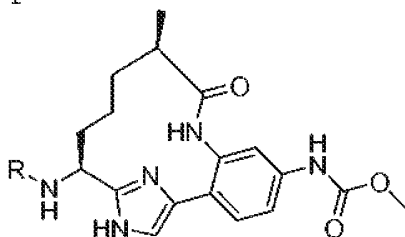
desejado como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 588,1 (M+H)<sup>+</sup>.

34J. ((3R,7S)-7-amino-3-metil-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecin-14-il)carbamato de metilo: A uma solução de 34I (120 mg, 0,204 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado TFA (0,8 ml, 10,38 mmol) e agitada à ta durante 1 h. A reação foi extinta com solução aquosa concentrada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguido de extração com DCM e EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO<sub>4</sub> e concentradas sob vácuo para render o produto desejado (71 mg, 71 %) como uma goma amarela. MS(ESI)  $m/z$ : 488,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 34. N-[(10R, 14S)-10-metil-9-oxo-14-[1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de bis TFA: A uma solução de 34J (23 mg, 0,047 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (15,37 mg, 0,052 mmol), EDC (18,08 mg, 0,094 mmol), HOBT (14,45 mg, 0,094 mmol) e TEA (0,066 ml, 0,472 mmol) e a mistura de reação foi agitada à ta durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada em HPLC de fase reversa para dar o produto Boc protegido (29 mg, 70%) como um sólido branco. Ao sólido branco acima (29,2 mg, 0,033 mmol) num frasco foi adicionado HCl (4 N em dioxano) (0,8 ml, 3,20 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 75 °C durante 1 h. A mistura de reação foi arrefecida down to ta e concentrada. O produto bruto foi então submetido a HPLC de fase reversa purificação para render o produto desejado (22 mg, 81 %) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 5,38 (dd,  $J$  = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m,

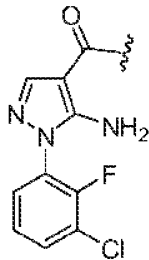
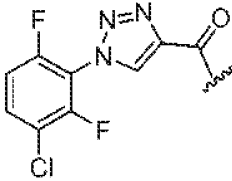
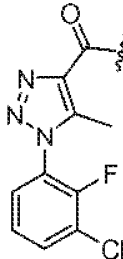
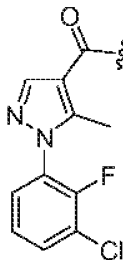
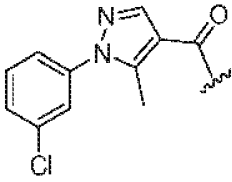
1H), 2,77 (s. l., 1H), 2,51 - 2,19 (m, 4H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,84 - 1,51 (m, 3H), 1,03 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,70 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 536,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,02 min (Método A).

Os seguintes Exemplos no Quadro 3 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 34. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 34 como BOP, PyBop, EDCiHOBT, HATU ou T3P. A desproteção de Boc e SEM foi conseguida antes do acoplamento exceto com Exemplo 34 onde o grupo Boc sozinho foi removido na etapa 34J.



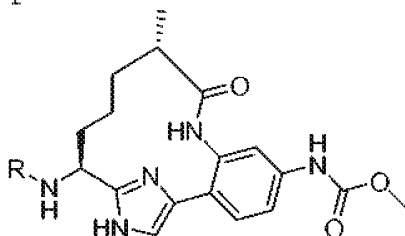
Quadro 3

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|---|-------|---------------------|
| 35             | Homoquiral     |   | 581,0 | 6,74                |
| 36             | Homoquiral     |   | 580,2 | 6,79                |

|    |            |                                                                                     |       |      |
|----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 37 | Homoquiral |    | 595,3 | 5,81 |
| 38 | Homoquiral |    | 599,1 | 6,99 |
| 39 | Homoquiral |   | 595,3 | 5,68 |
| 40 | Homoquiral |  | 594,4 | 5,59 |
| 41 | Homoquiral |  | 576,3 | 5,54 |

Os seguintes Exemplos no Quadro 4 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 34 utilizando o segundo isómero na etapa 34I. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos

descritos no Exemplo 34 tal como BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU ou T3P. A desproteção de Boc e SEM foi conseguida antes do acoplamento exceto com Exemplo 34 onde o grupo Boc sozinho foi removido na etapa 34J.



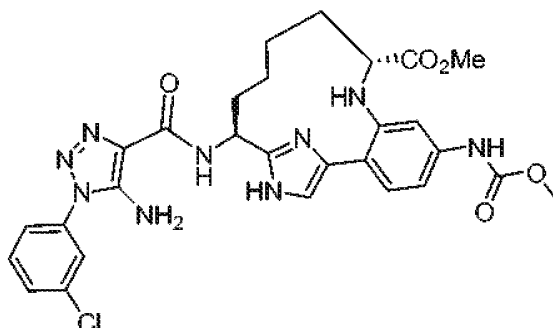
Quadro 4

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R (Ácido utilizado) | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|---------------------|-------|---------------------|
| 42             | Homoquiral     |                     | 576,3 | 6,15                |
| 43             | Homoquiral     |                     | 595,2 | 5,08                |
| 44             | Homoquiral     |                     | 595,2 | 5,64                |

## Exemplo 45

(9R, 14S)-14-[5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-5-[(metoxycarbonil)amino]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-

pentaeno-9-carboxilato de metilo, sal de TFA



45A. (3-bromo-4-(2-((1S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-4-yl)fenil)carbamato de metilo: 45A foi preparado seguindo os procedimentos descritos na etapa 34A, substituindo o Intermediário 16 com o Intermediário 18; seguido da etapa 34B e 34C. MS(ESI)  $m/z$ : 597,1 ( $M+2+H$ )<sup>+</sup>.

45B: ácido (R)-2-(2-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonylamino)but-3-enil)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-4-yl)-5-(metoxycarbonylamino)fenilamino)pent-4-enoico: A uma mistura de 45A (2 g, 3,36 mmol), iodeto de cobre(I) (0,064 g, 0,336 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,160 g, 8,39 mmol) num tubo vedável foram adicionado ácido (R)-2-aminopent-4-enoico (0,464 g, 4,03 mmol) e DMSO (6,72 ml). A mistura de reação foi submetida a vácuo e preenchida com argon por três vezes, então tampada e aquecida a 90 °C durante 18 h. A mistura de reação foi então arrefecida até ta e então diluída com EtOAc e  $H_2O$ . A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em  $Na_2SO_4$ , filtradas, e concentradas para dar um resíduo bruto. Uma pequena quantidade de DCM (~5 ml) foi adicionada para dar uma solução castanha seguido de adição de hexanos (~300 ml) para resultar numa suspensão amarela que foi filtrada. O sólido foi enxaguado com hexano e seco ao ar para render

o produto desejado como um sólido amarelo (1,8 g, 85Å). MS(ESI)  $m/z$ : 630,4 (M+H)<sup>+</sup>.

45C. (R)-Metil2-(2-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)but-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-5-(metoxycarbonilamino)fenilamino)pent-4-enoato: À solução de 45B (1,8 g, 2,86 mmol) em DMF (25 ml) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,395 g, 2,86 mmol) e MeI (0,179 ml, 2,86 mmol). A mistura de reação foi agitada à ta. Após 20 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e H<sub>2</sub>O. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O e salmoura. A camada orgânica foi então seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para dar uma espuma castanha como o produto desejado (0,58 g, 32Å). MS(ESI)  $m/z$ : 644,3 (M+H)<sup>+</sup>.

45D. (2R,7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-14-((metoxycarbonil)amino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecine-2-carboxilato de metilo: Uma solução de 45C (0,58 g, 0,901 mmol) e Grubbs (II) (0,306 g, 0,360 mmol) em DCE (22,52 ml) foi aquecido a 120 °C sob condições de micro-ondas durante 20 min e então arrefecida até ta. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e então lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um sólido amarelo como o produto desejado (0,128 g, 23Å). MS(ESI)  $m/z$ : 616,4 (M+H)<sup>+</sup>.

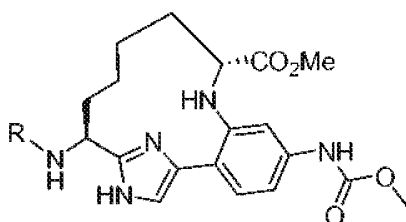
45E. (2R,7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-14-((metoxycarbonil)amino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecine-2-carboxilato de metilo: A uma solução de 45D (0,128 g, 0,208 mmol) em

EtOAc (5 ml) foi adicionado TFA (0,032 ml, 0,416 mmol) e paládio em carbono a 10Å (0,022 g, 0,021 mmol). Hidrogénio foi borbulhado através da mistura de reação durante 5 min, e a reação foi agitada sob balão de H<sub>2</sub>. Após 17 h, EtOH (1 ml) foi adicionada à mistura de reação, e a reação foi filtrada através de um GMF de 0,45µM enxaguando com MeOH (filtrados duas vezes) e concentrada. O produto bruto foi então purificado por meio de HPLC de fase reversa e isolado o produto desejado como um sólido (0,113 g, 64Å). MS(ESI) *m/z*: 618,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 45. (9R,14S)-14-[5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-5-[(metoxycarbonil)amino]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaene-9-carboxilato de metilo, sal de TFA: A um RBF foi carregado 45E (0,01 g, 0,016 mmol) seguido de adição de HCl (4 N em dioxano) (2 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C com pequena quantidade de cisteína durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada a uma massa sólida. Num balão separado, a Intermediário 8 (3,86 mg, 0,016 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado reagent de Vilsmeier (0,1 ml) e a reação foi agitada à ta durante 2 h. O macróido desprotegido seco acima foi agitado em DCM (1 ml) e a isto foi canulado ao cloreto ácido de triazol bruto seguido da adição de piridina (0,4 ml) e a agitação continuou durante 2 h à ta. A mistura de reação foi concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (3 mg, 27Å). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 - 7,46(m, 4H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 5,40-5,37 (dd, *J* = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,28 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 4H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 608,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): RT = 6,96 min.

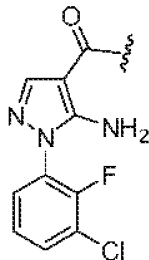
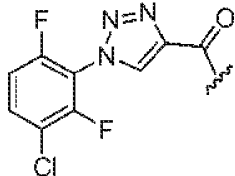
Os seguintes Exemplos no Quadro 5 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo

45. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 45 como BOP, PyBop, EDCÂHOBT, HATU ou T<sub>3</sub>P.



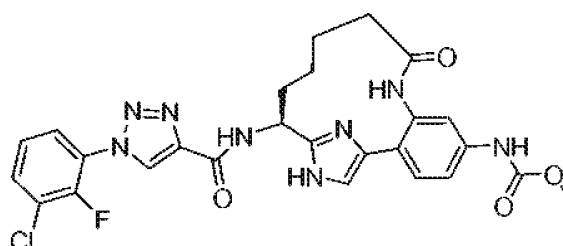
Quadro 5

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|---|-------|---------------------|
| 46             | Homoquiral     |   | 611,0 | 7,32                |
| 47             | Homoquiral     |   | 610,0 | 7,49                |
| 48             | Homoquiral     |   | 607,0 | 6,67                |

|    |            |                                                                                   |       |      |
|----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 49 | Homoquiral |  | 625,0 | 6,96 |
| 50 | Homoquiral |  | 629,0 | 7,57 |

## Exemplo 51

N-[(14S)-14-[1-(3-chbro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



51A. 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxycarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A uma solução incolor transparente de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) foi adicionado hidrogênio carbonato de potássio (1,622 g, 16,20 mmol). A mistura de reação então foi agitada durante 20 min à ta e então arrefecida até 0 °C. À solução arrefecida acima foi então adicionada uma solução de Intermediário 16 (4,28 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) gota a gota e a mistura de reação foi deixada a aquecer até ta e continuou a agitar à ta. Após 18 h, a reação foi arrefecida até 0 °C e deitada em gelo-H<sub>2</sub>O

arrefecida. A camada aquosa foi então extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para render o produto desejado como uma espuma amarela (6,09 g, 100%). MS(ESI) *m/z*: 450,5 (M-H)<sup>-</sup>.

51B. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A um RBF de 1000 ml contendo 51A (6,09 g, 13,49 mmol) foi adicionado xileno (135 ml) e a mistura de reação foi sonicada para obter uma solução transparente amarela. À solução transparente foi então adicionado acetato de amônio (10,40 g, 135 mmol) e o balão foi equipado com uma armadilha de dean-stark e condensador de refluxo. A mistura de reação foi então aquecida a 110 °C durante 2 h e então a 140 °C durante 2 h adicionais. A reação foi arrefecida até ta e diluída com EtOAc. A mistura foi então lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x) seguido de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como um espuma castanha (0,91 g, 16%). MS(ESI) *m/z*: 432,5 (M+H)<sup>+</sup>.

51C. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Um RBF de 25 ml seco em chama foi carregado com NaH (0,092 g, 2,295 mmol) e então THF (4,17 ml) foi adicionado para dar uma suspensão cinza. A suspensão foi arrefecida até 0 °C e então uma solução amarela transparente de 51B (0,9 g, 2,086 mmol) em THF (4,17 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min e então deixada a aquecer até ta e agitada durante 0,5 h. A suspensão amarela foi arrefecida até 0 °C e então SEM-Cl (0,370 ml, 2,086 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação turva resultante foi agitada a 0 °C.

Após 1 h, a reação foi detida e extinta com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  seguido de diluição com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmoura, secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas, e concentradas. O resíduo foi então purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para obter o produto desejado como um espuma amarela (0,424 g, 36Å). MS(ESI)  $m/z$ : 562,0  $(\text{M}+\text{H})^+$ . 1D NOE confirmou a posição regioisomérica de SEM no anel de imidazol.

51D. (S)-Metil4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato: A uma solução de 51C (0,424 g, 0,755 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado zinco (0,494 g, 7,55 mmol) e cloreto de amônio (0,404 g, 7,55 mmol). A mistura de reação combinada foi agitada a 60 °C num tubo vedado durante 4 h e então arrefecida até ta. A suspensão amarela foi diluída com DCM e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada aquosa foi extraída adicionalmente com 15Å de  $\text{IPA}\text{CHCl}_3$  e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O produto bruto foi então purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um sólido laranja como o produto desejado (0,31 g, 77Å). MS(ESI)  $m/z$ : 532,4  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

51E. (S)-Metil4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-(but-4-enamido)-fenilcarbamato: A uma solução de ácido but-3-enoico (0,024 g, 0,282 mmol) e 51D (0,15 g, 0,282 mmol) em EtOAc (8,06 ml) foi adicionado DIEA (0,148 ml, 0,846 mmol). A mistura de reação foi deixada a arrefecer até -10 °C sob árgon. A seguir, T3P (0,332 ml, 0,564 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada a agitar durante 5 min. A mistura de reação foi então aquecida até ta enquanto agitava sob árgon durante 1 h. O produto bruto foi então

purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render um sólido amarelo (0,130 g, 77Å). MS(ESI)  $m/z$ : 600,4 (M+H)<sup>+</sup>.

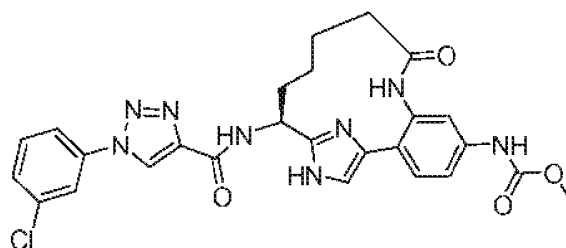
51F. ((7S)-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclodecina-7,14-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: 51E foi submetido ao protocolo de macrociclicização como descrito anteriormente para obter o produto macrociclizado insaturado. O produto purificado foi então submetido a hidrogenação utilizando paládio em carbono (10Å) (83 mg, 0,042 mmol). O balão foi purgado com azoto e ao balão foi adicionado EtOH (absoluto) (10 ml) e EtOAc (10 ml). O balão foi novamente purgado com azoto (3x), evacuado e uma atmosfera de hidrogénio (aproximadamente 55 psi) foi introduzida e a reação foi agitada a temperatura ambiente. A mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada de CELITE® com o auxílio de EtOAc adicional e o solvente foi evaporado. O produto desejado foi obtido como um sólido incolor (113 mg, 93Å) que foi usado sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 574,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 51. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A um RBF carregado com 51F (0,02 g, 0,035 mmol) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (2 ml) e agitada a 70 °C durante 2 h. A mistura de reação foi então concentrada e seca sob vácuo. O produto bruto foi então dissolvido em DMF (2 ml) e à solução acima foi adicionado o Intermediário 1 (8,42 mg, 0,035 mmol) e T3P (0,040 mmol). A mistura de reação foi agitada novamente à ta. Após 2 h, a mistura de reação foi então concentrada e purificada via HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado como um sólido amarelo (1,4 mg, 5Å). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (dd,  $J$  = 17,0, 2,2

Hz, 1H), 7,75 (td,  $J = 7,3, 1,4$  Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 5H), 5,27 (dd,  $J = 10,7, 6,3$  Hz, 3H), 4,49 - 4,29 (m, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 3H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,69 - 1,08 (m, 13H), 1,31 - 1,08 (m, 4H), 0,93 (s, 3H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 567,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: TR = 4,76 min (Método B).

#### Exemplo 52

N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

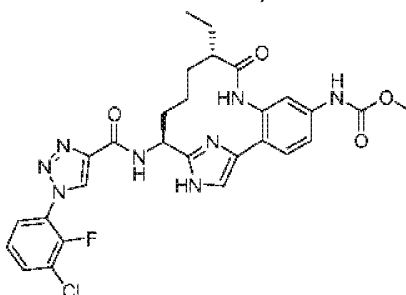


Exemplo 52. N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 52 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 51 exceto a etapa de acoplamento final onde foi utilizado o protocolo de Vilsmeier como descrito com Exemplo 45. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,96 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,42-7,403 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (m, 1, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 549,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: TR = 4,90 min (Método B).

#### Exemplo 53

N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-

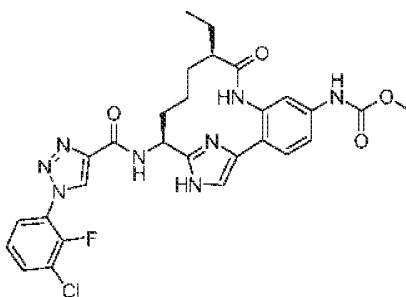
pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 53. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 53 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 24 substituindo 24A com 51D e utilizando HCl a 4 N em dioxano para desproteger grupo Boc e SEM ao mesmo tempo antes da etapa de acoplamento final. O Exemplo 53 foi isolado como um do anterior eluindo diastereômeros durante a redução do macrociclo em HPLC prep. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 -7,90 (m, 1H), 7,68 -7,76 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 -7,48 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,40 -5,51 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,34 -2,47 (m, 1H), 2,08 -2,24 (m, 1H), 1,86 -2,02 (m, 2H), 1,50 -1,79 (m, 2H), 1,33 -1,50 (m, 2H), 1,23 -1,32 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. MS(ESI) m/z: 595,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: TR = 5,55 min (Método A).

Exemplo 54

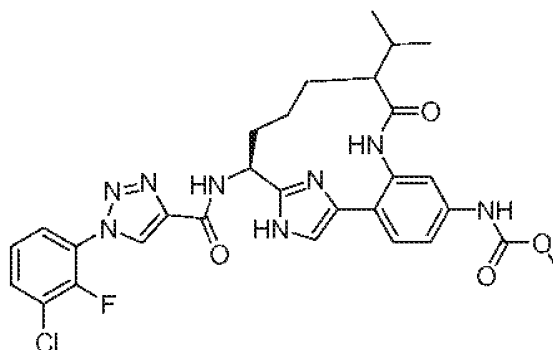
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 54. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 54 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 53 e isolado como o último eluindo diastereómero durante a redução do macrociclo em HPLC prep. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,94 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,64 (m, 5H), 5,31 (dd, J = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,25 -2,45 (m, 2H), 1,99-2,16 (m, 1H), 1,71 -1,85 (m, 1H), 1,58 -1,71 (m, 1H), 1,45 -1,58 (m, 1H), 1,18 -1,41 (m, 3H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. MS(ESI) m/z: 595,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: TR = 5,91 min (Método A).

Exemplo 55

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



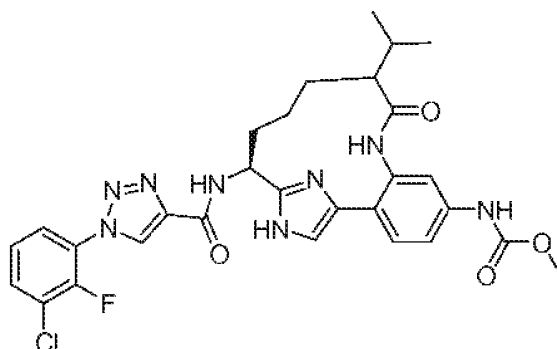
55A. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxycarbonil)amino]-2-[2-

(propan-2-il)but-3-enamido]fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo, sal de TFA: O 55A foi preparado da mesma maneira que 21B substituindo ácido but-3-enoico com ácido 2-isopropilbut-3-enoico e 21A com 51D. O produto desejado foi isolado como óleo esverdeado. MS(ESI)  $m/z$ : 642,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 55. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 55 é preparado da mesma maneira que o Exemplo 24 substituindo 24A com 55A e utilizando HCl a 4 N em dioxano para desproteger grupo Boc e SEM ao mesmo tempo antes da etapa de acoplamento final. O Exemplo 55 foi isolado como uma mistura diastereomérica e assim o composto final é uma mistura diastereomérica. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,90 (m, 1H), 7,85 - 7,84 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 5,39 (dd,  $J$  = 10.8, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,47 (m, 4H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (d, 3H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 609,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: RT = 5,51 min (Método B).

#### Exemplo 56

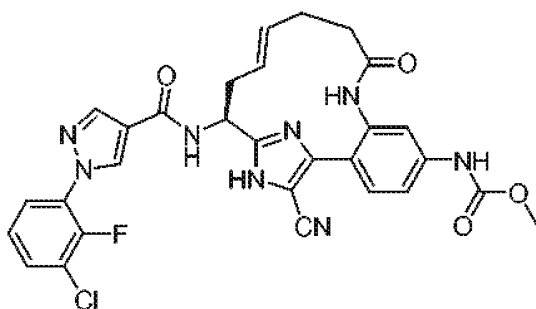
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 56. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2- il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 56 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 55 e foi isolado como um diastereómero individual durante protocolo de macrociclização de Grubbs. Foi isolado como o segundo pico após a macrociclização e o composto final foi homoquiral. MS(ESI)  $m/z$ : 609,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método A) = 7,34 min.

Exemplo 57

N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



57A. 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxycarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A uma solução incolor transparente de ácido (S)-2-(terc-butxicarbonil amino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) foi adicionado hidrogénio carbonato de

potássio (1,622 g, 16,20 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 20 min à ta e então arrefecida até 0 °C. À mistura acima foi então adicionado uma solução de Intermediário 16 (4,28 g, 13,50 mmol) em DMF (33,7 ml) gota a gota e a reação foi deixada a aquecer até ta e a agitação continuou. Após 18 h, a reação foi detida, arrefecida até 0 °C e deitada em gelo-H<sub>2</sub>O arrefecida. A camada aquosa foi então extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>Oe salmoura. As camadas orgânicas foram então secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado para dar o produto desejado como uma espuma amarela (6,09 g, 100Å). MS(ESI) *m/z*: 450,5 (M-H)<sup>-</sup>.

57B. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A um RBF de 1000 ml contendo 57A (6,09 g, 13,49 mmol) foi adicionado xileno (135 ml) e sonicada para obter uma solução transparente amarela. À solução transparente acima foi então adicionado acetato de amônio (10,40 g, 135 mmol) e o balão foi equipado com uma armadilha de dean-stark e condensador de refluxo. A mistura de reação foi então aquecida até 110 °C durante 2 h, então 140 °C durante 2 h adicionais. A reação foi arrefecida até ta e diluída com EtOAc. A mistura foi então lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render uma espuma castanha como o produto desejado (0,91 g, 16Å). MS(ESI) *m/z*: 432,5 (M+H)<sup>+</sup>.

57C. (4-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Um RBF de 25 ml seco em chama foi carregado com NaH (0,092 g, 2,295 mmol) e então THF (4,17 ml) foi adicionado para dar uma suspensão cinza. A suspensão foi arrefecida até 0 °C e

então uma solução amarela transparente de 57B (0,9 g, 2,086 mmol) em THF (4,17 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min e então deixada a aquecer até ta e agitada durante 0,5 h. A suspensão amarela foi arrefecida até 0 °C e então SEM-Cl (0,370 ml, 2,086 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação turva resultante foi então agitada a 0 °C. Após 1 h, a mistura de reação foi extinta com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl seguido de diluição com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado como uma espuma amarela (0,424 g, 36Å). MS(ESI) *m/z*: 562,0 (M+H)<sup>+</sup>. 1D NOE confirmou a posição regioisomérica de SEM no anel de imidazol.

57D. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato de (S)-metilo: A uma solução de 57C (0,424 g, 0,755 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado zinco (0,494 g, 7,55 mmol) e cloreto de amônio (0,404 g, 7,55 mmol). A mistura foi agitada a 60 °C num tubo vedado durante 4 h e então arrefecida até ta. A suspensão amarela foi então diluída com DCM e lavada com H<sub>2</sub>O. A camada aquosa foi extraída com 15Å de IPAÀCHCl<sub>3</sub>. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para render um sólido laranja como o produto desejado (0,31 g, 77Å). MS(ESI) *m/z*: 532,4 (M+H)<sup>+</sup>.

57E. (S)-Metil4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-(pent-4-enamido)-fenilcarbamato: A uma solução de ácido pent-4-enoico (0,028 g, 0,282 mmol) e 57D (0,15 g, 0,282 mmol)

em EtOAc (8,06 ml) foi adicionado DIEA (0,148 ml, 0,846 mmol). A mistura de reação foi deixada a arrefecer até -10 °C sob árgon. À mistura acima foi então adicionado anidrido cíclico do ácido 1-propanofosfônico em EtOAc (0,332 ml, 0,564 mmol) e a reação foi deixada a agitar durante 5 min. A mistura de reação foi então aquecida até ta enquanto agitava sob árgon durante 1 h adicional e então foi concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para obter um sólido amarelo (0,092 g, 53Å). MS(ESI)  $m/z$ : 614,1 (M+H)<sup>+</sup>. 57F. ((5E,8S)-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciclotetradecina-8,15-diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: A um balão de fundo redondo equipado com um borbulhador árgon foi carregado com pó fino 57E (1,0165 g, 1,656 mmol) e p-TsOH monohidrato (0,299 g, 1,739 mmol). O balão foi então purgada com árgon e DCM (anidro - desgaseificado) (78 ml) foi adicionado seguido de aquecimento da mistura incolor a 40 °C. A mistura foi rapidamente agitada a esta temperatura até que os reagents estavam em solução (~5 min) após que uma solução de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][benzilidina]rutênio(IV)dicloreto (0,070 g, 0,083 mmol) em DCM (anidro - desgaseificado) (5,0 ml) foi adicionado à taxa de ~1 gota por segundo. A agitação continuou a 40 °C durante 90 minutos em cujo momento uma alíquota foi removida. A mistura foi então arrefecida até ta e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A camada orgânica foi então seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para dar um sólido escuro. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em gel de sílica para dar o produto desejado, como uma mistura dos isômeros cis- e trans-olefina. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para dar duas frações,

fração 1 (isômero trans-olefina) e fração 2 (isômero cis-olefina). As frações trans apropriadas foram evaporadas até obter o produto desejado como um sólido incolor (404 mg, 42Å). MS(ESI)  $m/z$ : 586,5 (M+H)<sup>+</sup>.

57G. ((5E,8S)-11-Bromo-10,15-dimetil-8-(metilamino)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-

benzodiazaciclotetradecin-2-ona: A uma solução de 57F (0,225 g, 0,384 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (5 ml) e ACN (5 ml) foi adicionado NBS (0,082 g, 0,461 mmol) numa porção e a solução resultante foi agitada durante 0,5 h à ta. A mistura foi concentrada e purificada utilizando cromatografia em gel de sílica para isolar o produto desejado (0,178 g, 70Å). MS(ESI)  $m/z$ : 666,3 (M+H)<sup>+</sup>.

57H. ((5E,8S)-11-ciano-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciclotetradecina-8,15-

diil)biscarbamato de terc-butilo metilo: Uma solução de 57G (0,18 g, 0,271 mmol), cianeto de zinco (0,019 g, 0,162 mmol), DPPF (0,018 g, 0,032 mmol) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (0,012 g, 0,014 mmol) em DMF (2 ml) foi desgaseificada durante 0,5 h sob borbulhamento de árgon. A solução foi então agitada a 130 °C durante 0,5 h sob condições de micro-ondas. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> seguido de salmoura. A camada orgânica foi então seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar o produto bruto que foi purificado utilizando HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (0,145 g, 88Å). MS(ESI)  $m/z$ : 611,3 (M+H)<sup>+</sup>.

57I. ((SE,BS)-8-amino-11-ciano-2-oxo-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciclotet-

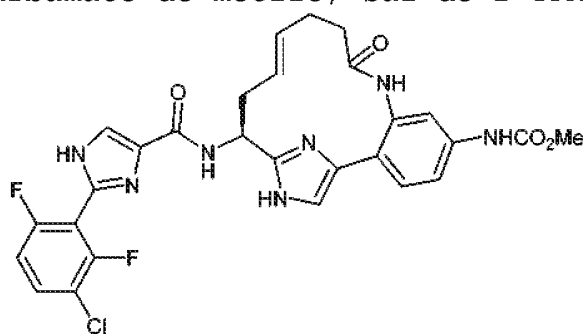
radecin-15-il)carbamato de metilo: A uma solução de 57H (145 mg, 0,237 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado TFA (0,500 ml) e a reação foi agitada à ta. Após 2 h, a mistura de reação foi concentrada até à secura. Ao sólido foi adicionado EtOAc e suficiente NaHCO<sub>3</sub> saturado (para

torná-lo básico). A camada aquosa foi então extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, e concentradas para dar o 42I (90 mg, 100Å) como um sólido avermelhado. MS(ESI)  $m/z$ : 381,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 57. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: 57I (0,017 g, 0,045 mmol) foi acoplado com o Intermediário 2 (10,75 mg, 0,045 mmol) sob o  $\text{T}_3\text{P}$  (0,034 g, 0,045 mmol) e DIEA (7,81 µl, 0,045 mmol) e condições de DMF como anteriormente descrito. Após 2 h a reação foi concentrada e purificada via HPLC de fase reversa para render o produto desejado como um sólido branco (6 mg, 22Å). MS(ESI)  $m/z$ : 603,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica: TR = 6,16 min (Método B).

Exemplo 58

((12E,15S)-15-(((2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)carbonil)amino)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de 2 TFA

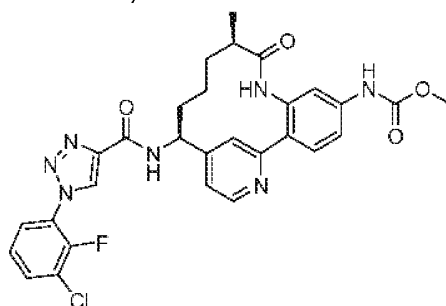


Exemplo 58. ((12E,15S)-15-(((2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)carbonil)amino)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de 2 TFA: o Exemplo 58 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 57 e substituindo o Intermediário 2 com o Intermediário 22. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (s, 1H),

7,73 (td,  $J = 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 5,51 (s. l., 1H), 5,31 (dd,  $J = 10,3, 4,8$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,94 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2. 61 - 2,38 (m, 3H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 596,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: RT = 4,24 min.

#### Exemplo 59

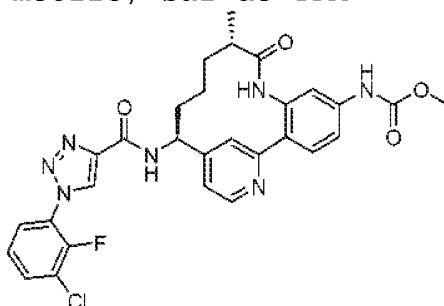
((10R,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 59. ((10R,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: o Exemplo 59 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 31 e substituindo o intermediário 2 com o intermediário 1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,63 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (ddd,  $J = 8,2, 6,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,60 (ddd,  $J = 8,3, 6,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (td,  $J = 6,4, 2,6$  Hz, 2H), 1,99 (td,  $J = 4,7, 2,3$  Hz, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 0,83 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). MS(ESI)  $m/z$ : 592,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método E) = 5,97 min.

## Exemplo 60

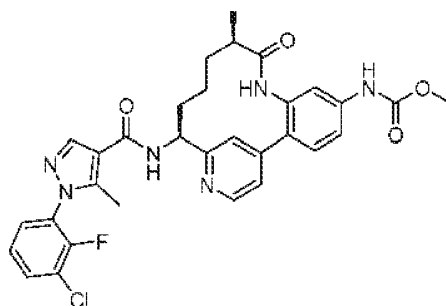
((10S,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 60. ((10S,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 60 é preparado da mesma maneira que o Exemplo 59 utilizando o outro isômero. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,46-8,52 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s. l., 2H), 7,69 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 1,51, 6,81, 8,18 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 -7,38 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 1,65, 5,23 Hz, 1H), 4,92 -5,00 (m, 1H), 3,97 (q, J = 7,15 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,11 -2,18 (m, 1H), 1,91 -1,96 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,07 -1,13 (m, 3H), 0,91 -0,97 (m, 1H), 0,76 -0,81 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 592,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR (Método E) = 6,00 min.

## Exemplo 61

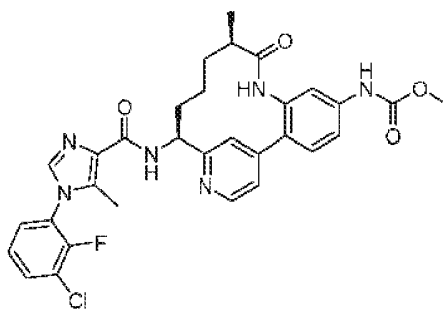
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 61. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A um frasco contendo o Intermediário 25 (0,085 g, 0,335 mmol), 2M (0,2 g, 0,335 mmol), EDC (0,096 g, 0,503 mmol), HOBT (0,077 g, 0,503 mmol), e DMF (4 ml) foi adicionado base de Hunig (0,293 ml, 1,677 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e então concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,073 g, 30%) como um sólido branco pérola. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,69 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,35 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,44 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 605,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,96 min (Método A).

#### Exemplo 62

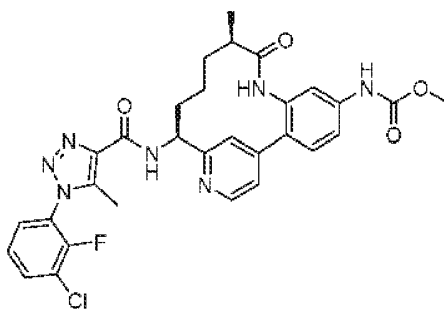
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA



Exemplo 62. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA: Uma solução incolor transparente de Intermediário 24 (0,012 g, 0,045 mmol), 2M (Alternativa, 2 HCl) (0,020 g, 0,045 mmol), EDC (0,013 g, 0,068 mmol), HOBT (10,41 mg, 0,068 mmol), e base de Hunig (0,040 ml, 0,227 mmol) DMF (0,453 ml) foi agitada à ta durante a noite. A reação foi diluída com MeOH e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,0172 g, 44Å) como um sólido granular branco pérola. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,53 - 0,42 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 605,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,20 min (Método D).

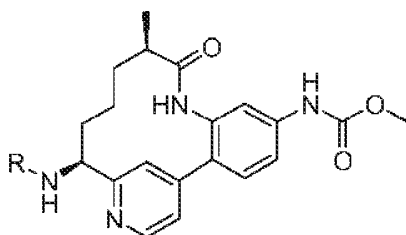
#### Exemplo 63

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



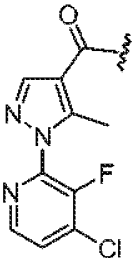
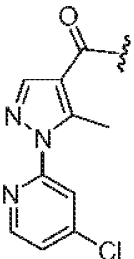
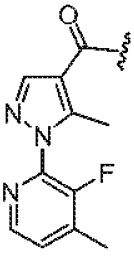
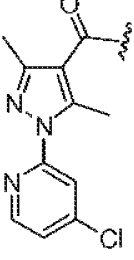
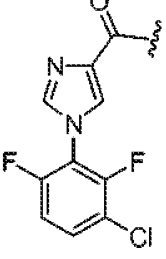
Exemplo 63. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A um frasco contendo o Intermediário 21 (10,7 mg, 0,042 mmol), 2M (0,025 g, 0,042 mmol), EDC (0,012 g, 0,063 mmol), e HOBT (9,6 mg, 0,063 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionado base de Hunig (0,037 ml, 0,210 mmol). A reação foi aquecida a 55 °C durante 2 h e então arrefecida até ta. A mistura de reação foi diluída com MeOH e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,014 g, 46Å) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7.4, 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 10.7, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,46 - 1,24 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,31 - 0,19 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 606,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 6,46 min (Método A).

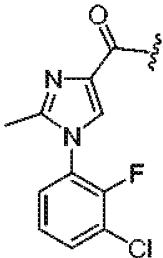
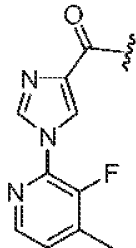
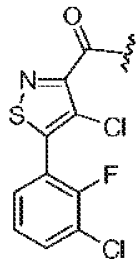
Os seguintes Exemplos no Quadro 6 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 63. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 63 tal como BOP, PyBop, EDC/HOBT ou HATU.



Quadro 6

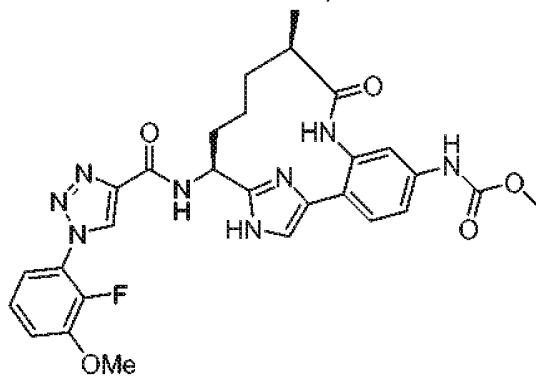
| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|---|-------|-------------------|
| 64             | Homoquiral     |   | 606,9 | 5,94 A            |
| 65             | Homoquiral     |   | 603,2 | 4,87 D            |
| 66             | Homoquiral     |   | 617,2 | 5,23 D            |
| 67             | Homoquiral     |   | 606,2 | 5,08 D            |

| N.° de<br>ejemplo | Estereoquímica | R                                                                                   | M+H   | TA, min<br>Método |
|-------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 68                | Homoquiral     |    | 606,1 | 4,81 A            |
| 69                | Homoquiral     |    | 588,1 | 4,80 A            |
| 70                | Homoquiral     |   | 586,0 | 4,14 A            |
| 71                | Homoquiral     |  | 601,4 | 6,23 A            |
| 72                | Homoquiral     |  | 609,3 | 4,87 D            |

| N.° de ejemplo | Estereoquímica | R                                                                                  | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 73             | Homoquiral     |   | 605,3 | 4,83 D            |
| 74             | Homoquiral     |   | 572,1 | 4,65 A            |
| 76             | Homoquiral     |  | 642,0 | 6,35 A            |

## Exemplo 77

N-[(10R,14S)-14-[1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



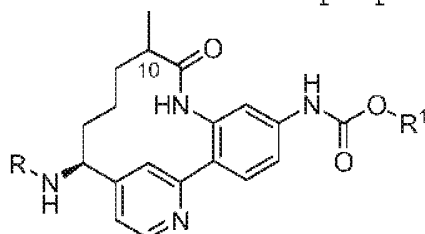
Exemplo

77.

N-[(10R,14S)-14-[1-(2-fluoro-3-

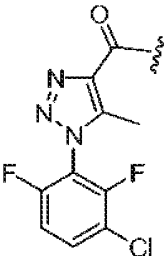
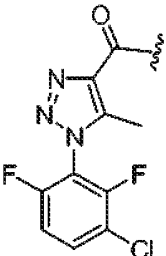
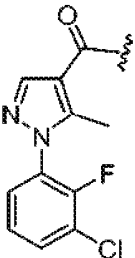
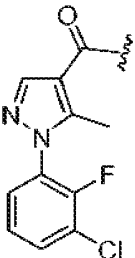
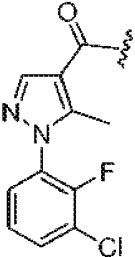
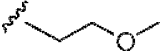
metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 77 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 63 utilizando o Intermediário 30. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,85 (s, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 5,55 - 5,39 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,79-2,77 (ml,  $J$  = 10,6 Hz, 2H), 2,69-2,64 (ml, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m l, 2H), 1,08 (d, 3H), 0,99 (m l, 1H). MS(ESI)  $m/z$ : 577,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,74 min (Método A).

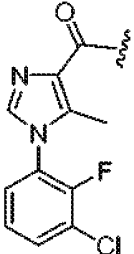
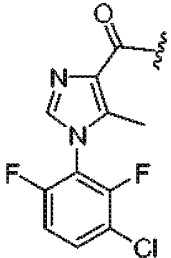
Os seguintes Exemplos no Quadro 7 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 31. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 2 como BOP, PyBop, EDCÂHOBT ou HATU. Na etapa 2F cloroformato de metilo pode ser substituído com cloreto de 3-metoxipropanoilo.



Quadro 7

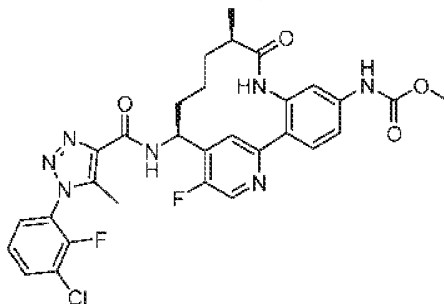
| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | R <sup>1</sup> | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|---|----------------|-------|---------------------|
| 78             | Homoquiral 10R |   | Me             | 606,6 | 6,39                |

| N.° de exemplo | Estereoquímica | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                       | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|
| 79             | Homoquiral 10R |    | Me                                                                                   | 624,6 | 6,07                |
| 80             | Homoquiral 10R |   |    | 668,7 | 6,04                |
| 81             | Homoquiral 10R |  | Me                                                                                   | 605,6 | 5,95                |
| 82             | Homoquiral 10S |  |  | 649,6 | 5,80                |
| 83             | Homoquiral 10R |  |  | 649,7 | 5,83                |

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R                                                                                  | R <sup>1</sup> | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|---------------------|
| 84             | Homoquiral 10R |   | Me             | 605,6 | 4,98                |
| 85             | Homoquiral 10R |  | Me             | 609,6 | 5,48                |

## Exemplo 86

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

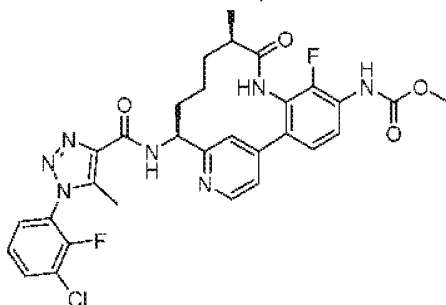


Exemplo 86. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 86 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 2 substituindo 4-bromopicolinaldeído com 2-bromo-5-

fluoroisonicotinaldeído e substituindo Intermediário 11 com Intermediário 21.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,65 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 7,82 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 5,35 (dd,  $J$  = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,71 (td,  $J$  = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 2,45 (d,  $J$  = 0,6 Hz, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,01 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,97 - 0,86 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 623,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,73 min (Método A).

#### Exemplo 87

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



87A. N-{3-amino-4-[2-(1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il)piridin-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de metilo: A uma solução de 2H (50 mg, 0,121 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg, 0,208 mmol), seguido de Accufluor (50Å em alumina) (143 mg, 0,222 mmol). A reação foi agitada à ta durante 40 min e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (10 mg, 19Å). MS(ESI)  $m/z$ : 431,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

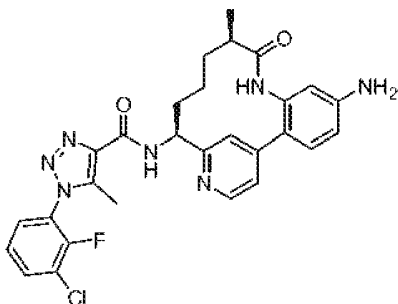
87B. N-[(10R,11E,14S)-14-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1

(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo (mistura de diastereómeros): 87B foi preparado da mesma maneira que 2J substituindo 2H com 87A. MS(ESI)  $m/z$ : 485,1 (M+H)<sup>+</sup>.

87C. N-[(10R,14S)-14-amino-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal HCl: A uma solução de 87B (3,5 mg, 7,22  $\mu$ mol) em acetato de etilo (5 ml) foi adicionado óxido de platina (IV) (1,8 mg, 7,93  $\mu$ mol). A reação foi desgaseificada, purgada com árgon (3x), e carregada com um balão de H<sub>2</sub> durante a noite. A mistura foi filtrada e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado 1 ml de HCl (4 N em dioxano) durante 1 h e então concentrada para render o produto desejado (3,5 mg, 100%) como um sólido castanho (mistura de diastereómeros). MS(ESI)  $m/z$ : 387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 87. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (mistura de diastereómeros): O Exemplo 87 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 2 substituindo 2M com 87C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,75 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,00 (m, 2H), 7,93 - 7,74 (m, 2H), 7,67 - 7,41 (m, 3H), 5,35 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,83 (s. l., 1H), 2,44 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 3H), 2,23 (s. l., 1H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,81 - 1,42 (m, 3H), 1,26 (d,  $J$  = 18,1 Hz, 1H), 0,99 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,62 - 0,42 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 624,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,79 min (Método A).  
Exemplo 89

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de 2 TFA



89A. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: À suspensão de 2L (0,9 g, 1,921 mmol) em MeOH (29,6 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (11,53 ml, 11,53 mmol). A reação foi agitada num tubo vedado a 75 °C durante a noite. A reação foi arrefecida até ta e concentrada. O resíduo foi dividido em porções entre 15Å de IPA e CHCl<sub>3</sub> e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para dar o produto desejado (0,79 g, 100Å) como um sólido castanho. MS(ESI) m/z: 411,1 (M+H)<sup>+</sup>.

89B. (10R,14S)-5,14-Diamino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona: 89A (0,75 g, 1,827 mmol) foi tratada com HCl (4 M em 1,4-dioxano) (10 ml, 40,0 mmol) e a reação foi agitada à ta durante 1 h. A suspensão amarela foi filtrada, enxaguada com hexano e seca para dar o produto desejado (0,87 g, 100Å). MS(ESI) m/z: 311,1 (M+H)<sup>+</sup>.

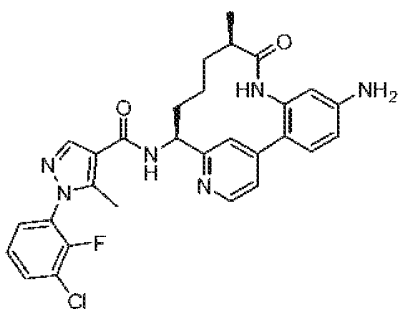
Exemplo 89. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de 2 TFA: Uma solução amarela de Intermediário 21 (0,229 g, 0,896 mmol), 89B (0,45 g, 0,943 mmol), EDC (0,362 g, 1,887 mmol), HOBT (0,289 g, 1,887 mmol), e base de Hunig (0,824 ml, 4,72 mmol) DMF (6,29 ml) foi agitada à ta durante a noite. A reação foi extinta com água. A suspensão resultante amarela foi

filtrada, seca e purificada por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (0,454 g, 62Å) como uma espuma amarela.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,62 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J$  = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 6,80 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (dd,  $J$  = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 2H), 0,98 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,60 - 0,49 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 548,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 3,99 min (Método A).

Exemplo 89 (Alternativa, sal 2 HCl): Exemplo 89 (0,067 g, 0,086 mmol) foi dissolvido em HCl a 1,25 M em MeOH (1 ml, 1,250 mmol) e então concentrada. O processo foi repetido mais uma vez para dar o produto desejado (55 mg, 100Å) como um sólido amarelo.

Exemplo 90

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal de 2 TFA

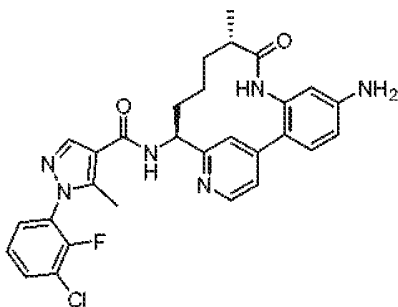


Exemplo 90. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal de 2 TFA: o Exemplo 90 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 89 e substituindo o Intermediário

21 com o Intermediário 25.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,58 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J$  = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,77 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,58 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (dd,  $J$  = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,35 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 0,98 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,61 - 0,51 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 547,3 ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC analítica TR = 4,57 min (Método D).

#### Exemplo 91

N-[(10S,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 TFA

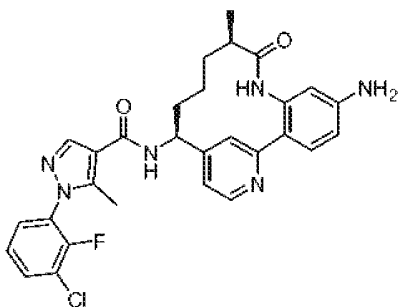


Exemplo 91. N-[(10S,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 TFA: o Exemplo 91 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 90 utilizando o outro isômero.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,58 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dd,  $J$  = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,79 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 5,13 (dd,  $J$  = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,36 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H),

1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 4H), 1,06 - 0,95 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 547,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 4,45 min (Método D).

#### Exemplo 92

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal de TFA

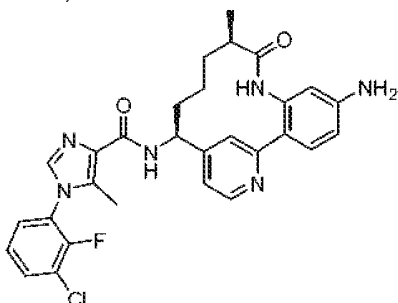


Exemplo 92. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal de TFA: O Exemplo 92 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 89 substituindo 4-cloropicolinaldeído com 2-bromoisonicotinaldeído na etapa 2A e substituindo o Intermediário 21 com o Intermediário 25. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,65 -7,73 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,79, 6,60, 8,12 Hz, 1H), 7,34 -7,40 (m, 1H), 7,31 (d, J = 5,78 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,20, 8,53 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 5,16 (td, J = 5,95, 11,49 Hz, 1H), 2,61 -2,72 (m, 1H), 2,35 (d, J = 1,10 Hz, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,93 -1,98 (m, 2H), 1,88 -1,93 (m, 1H), 1,42 -1,62 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,88 Hz, 3H), 0,55 -0,65 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 547,5 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,43 min (Método A).

#### Exemplo 93

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-

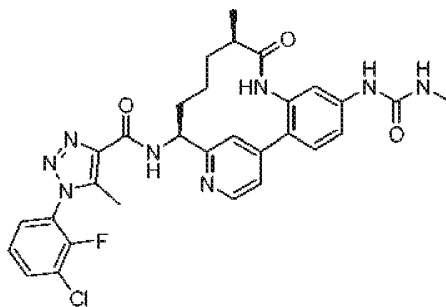
diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, sal de TFA



Exemplo 93. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, sal de TFA: o Exemplo 93 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 92 e substituindo o Intermediário 25 com o Intermediário 24. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,3, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,32 (s 1, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,58 - 0,48 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 547,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 4,66 min (Método D).

Exemplo 94

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-5-[(metilcarbamoil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA

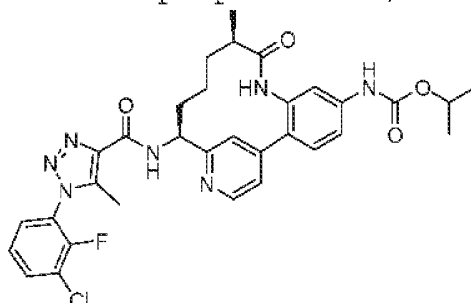


Exemplo 94. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-5-[(metilcarbamoil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA: A uma solução do Exemplo 89 (0,02 g, 0,026 mmol) em DCM (1 ml) e acetonitrile (1 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (6,49 mg, 0,077 mmol). A mistura foi arrefecida até 0 °C sob árgon, e então adicionado solução fosgênio (20Å em tolueno) (0,041 ml, 0,077 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1 ml) e DCM (1 ml) sob árgon e arrefecido até 0 °C. Metanamina, sal HCl (5,22 mg, 0,077 mmol) e TEA (7,18 µl, 0,052 mmol) foram adicionados. A mistura turva resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min, e depois a ta durante a noite. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (8 mg, 43Å) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 4H), 2,43 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,57 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 605,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,50 min (Método A).

Exemplo 95

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-

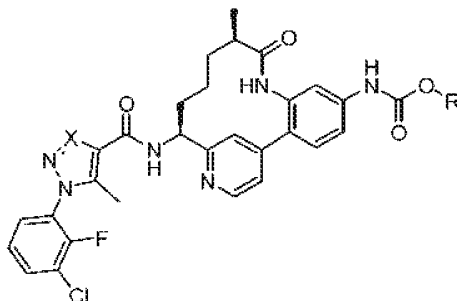
1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de propan-2-ilo, sal de TFA



Exemplo 95. Propan-2-il1N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato, sal de TFA: À solução do Exemplo 89 (0,025 g, 0,032 mmol), piridina (0,013 ml, 0,161 mmol) em DCM (1 ml) a 0 °C foi adicionado carbonocloridato de isopropilo (1 M em tolueno) (0,097 ml, 0,097 mmol). A reação foi agitada à ta durante 1 h e extinta com MeOH. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (0,015 g, 61%) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 4,99 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,42 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,57 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 634,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 6,86 min (Método A).

Os seguintes Exemplos em Quadro 8 foram preparados da mesma maneira que mostrado no Exemplo 95. Os carbonocloridatos podem ser de origem comercial ou gerados pelo álcool correspondente com vários reagentes tais como fosgênio, trifósgênio. Os carbonocloridatos também podem

ser substituídos por álcoois ativados por tratamento de álcoois com carbonocloridrato de 4-nitrofenilo.

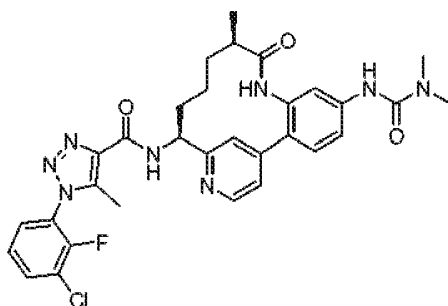


Quadro 8

| N.º de exemplo | Estereoquímica | X  | R | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|----|---|-------|---------------------|
| 96             | Homoquiral     | N  |   | 650,3 | 6,18                |
| 114            | Homoquiral     | N  |   | 664,2 | 4,09                |
| 118            | Homoquiral     | N  |   | 664,2 | 6,32                |
| 119            | Homoquiral     | CH |   | 649,3 | 6,11                |
| 120            | Homoquiral     | CH |   | 619,3 | 6,52                |
| 121            | Homoquiral     | CH |   | 635,3 | 5,92                |
| 124            | Homoquiral     | CH |   | 649,2 | 5,41                |
| 125            | Homoquiral     | CH |   | 691,4 | 6,54                |

## Exemplo 135

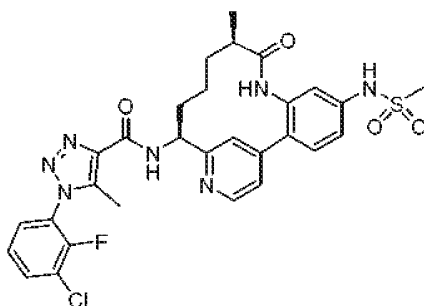
1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-[(dimetilcarbamoil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA



Exemplo 135. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R, 14S)-5-[(dimetilcarbamoil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA: O Exemplo 135 foi preparado da mesma maneira que com Exemplo 94 substituindo metanamina, sal HCl com dimetilamina, sal HCl. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,74 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J$  = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd,  $J$  = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 5,37 (dd,  $J$  = 11.4, 6,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2.43 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 0,97 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,58 - 0,46 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 619,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,64 min (Método A).

Exemplo 136

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-metanosulfonamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA

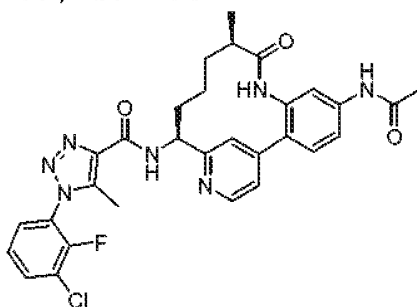


Exemplo 136. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-

metanosulfonamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA: À solução do Exemplo 89 (Alternativa, sal HCl) (0,012 g, 0,019 mmol) em piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) e DCM (1 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (2,3 µl, 0,029 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 1 h e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (10 mg, 69Å de rendimento) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,74 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,54 - 0,43 (m, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 626,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 6,02 min (Método A).

#### Exemplo 138

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-acetamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA

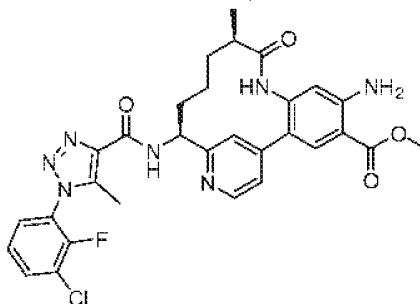


Exemplo 138. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-acetamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal

de TFA: o Exemplo 138 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 136 substituindo cloreto de metanosulfonilo com cloreto de acetilo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,75 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J$  = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (ddd,  $J$  = 8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (td,  $J$  = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (dd,  $J$  = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,43 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 0,97 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,56 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 590,2  $(\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC analítica TR = 5,63 min (Método A).

#### Exemplo 157

(10R, 14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, sal de 2 TFA



157A. N-[(10R,14S)-5-amino-4-iodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução do Exemplo 89A (0,05 g, 0,122 mmol) em MeOH (2,5 ml) a 0 °C foi adicionado monocloreto de iodo (0,030 g, 0,183 mmol) em DCM (1,0 ml). A mistura foi agitada a ta durante 2 h e concentrada. O resíduo foi re-dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto

desejado (0,061 g, 93Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 537,2 (M+H)<sup>+</sup>.

157B.

(10R,14S)-5-amino-14-{[(terc-

butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-

diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

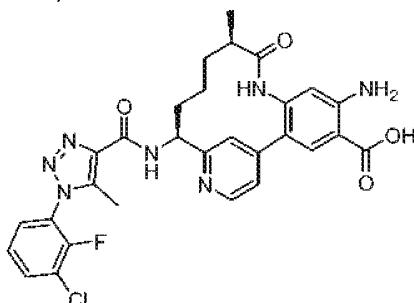
hexaene-4-carboxilato de metilo: A mistura de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,8 mg, 3,73 µmol), DPPF (2 mg, 3,73 µmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,015 g, 0,112 mmol), TEA (5,2 µl, 0,037 mmol), e 157A (0,02 g, 0,037 mmol) em acetonitrilo (2 ml) e MeOH (1 ml) foi submetida a vácuo e preenchida com argon por três vezes. CO foi borbulhada através de uma agulha na solução durante 3 min, e a mistura foi aquecido sob um balão de CO a 70 °C durante 3 h. A reação foi arrefecida até ta, diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica para render o produto desejado (0,012 g, 69Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 469,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 157. (10R, 14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, sal de 2 TFA: O Exemplo 157 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 89 substituindo o Exemplo 89A com 157B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,68 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd,  $J$  = 8,16, 5, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (td,  $J$  = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,37 (dd,  $J$  = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,96 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,55 - 0,43 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 606,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 6,19 min (Método A).

Exemplo 158

ácido (10R,14S)-5-Amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-

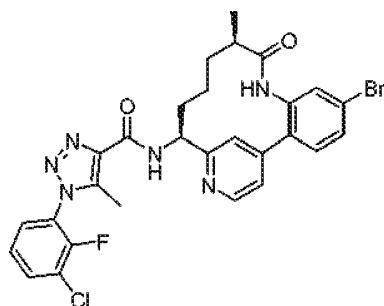
5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxílico, sal de 2 TFA



Exemplo 158. ácido (10R,14S)-5-Amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxílico, sal de 2 TFA: À solução do Exemplo 157 (0,009 g, 10,79 µmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (0,108 ml, 0,108 mmol). A reação foi agitada a 50 °C durante 24 h. A reação foi extinta com TFA e purificada por meio de HPLC de fase reversa para isolar o produto desejado (6 mg, rendimento de 65%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD.) δ 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,44 (m, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 592,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,59 min (Método A).

Exemplo 163

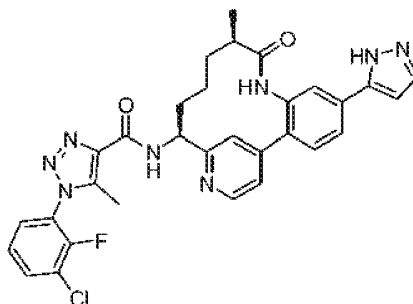
N-[(10R,14S)-5-Bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA



Exemplo 163. N-[(10R,14S)-5-Bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2 fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4 carboxamida, sal de TFA: A uma mistura de brometo de cobre (II) (58,3 mg, 0,261 mmol) e nitrito de terc-butilo (0,034 ml, 0,290 mmol) em acetonitrila (1 ml) a 0 °C foi adicionado a uma solução de Exemplo 89 (Alternativa, parental) (159 mg, 0,290 mmol) em acetonitrilo (1 ml). A reação foi deixada a aquecer lentamente até ta e agitada durante a noite. A reação foi extinta com HCl a 1 N (2,0 ml) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (90 mg, 41Å) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 3,31 (m, 2 H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,49 (d, J= 1,1 Hz, 3H), 2,22 (s. l., 1H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,51 (d, J= 12,1 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 612,8 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 7,73 min (Método A).

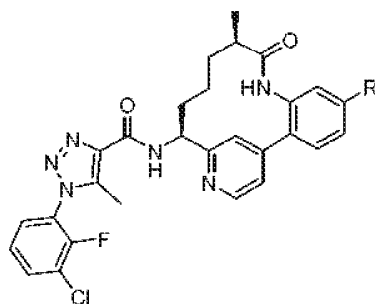
Exemplo 164 (Referência)

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA



Exemplo 164. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de TFA: Uma mistura do Exemplo 163 (10 mg, 0,016 mmol), ácido (1H-pirazol-5-il)borônico (3,66 mg, 0,033 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 mg, 0,049 mmol) em 1,2-dimetoxietano (1 ml) e água (0,2 ml) foi desgaseificada durante 15 min. A esta mistura foi então adicionado tetrakis paládio (2 mg, 1,63 μmol). A reação foi aquecida a 120 °C sob condições de micro-ondas durante 20 min. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (2,3 mg, 19Å) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 11,0, 6,1 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 3H), 0,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 598,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 1,37 min (Método C).

O Exemplo 171 foi um subproduto comum da reação acoplamento mostrada no Exemplo 164.

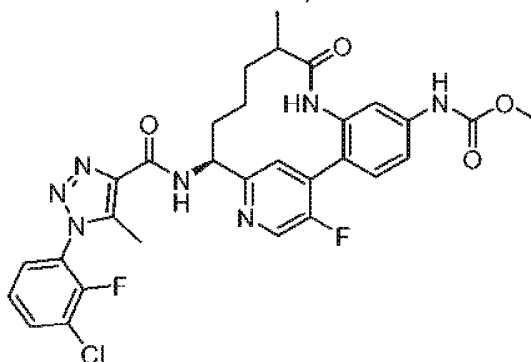


Quadro 10

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | M+H   | TA, min Método A |
|----------------|----------------|---|-------|------------------|
| 171            | Homoquiral     | H | 532,9 | 6,55             |

## Exemplo 180

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

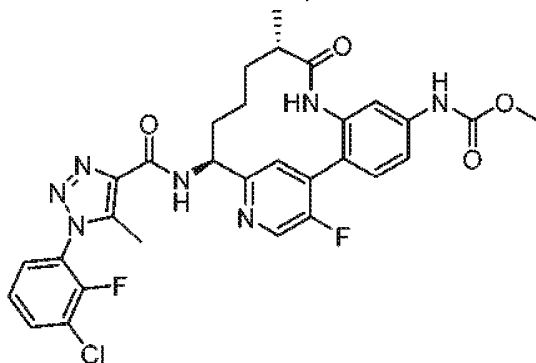


Exemplo 180. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 180 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 2 utilizando 4-bromo-5-fluoropicolinaldeído como material de partida e substituindo o Intermediário 11 com o Intermediário 21. Os intermediários foram levados como diastereómeros para dar Exemplo 180 como uma mistura de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H),

7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,32 (dd,  $J = 11,3, 6,0$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,70 (s. l., 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,50 (s. l., 2H), 0,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,66 (s. l., 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 624,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,07 min (Método A).

#### Exemplo 181

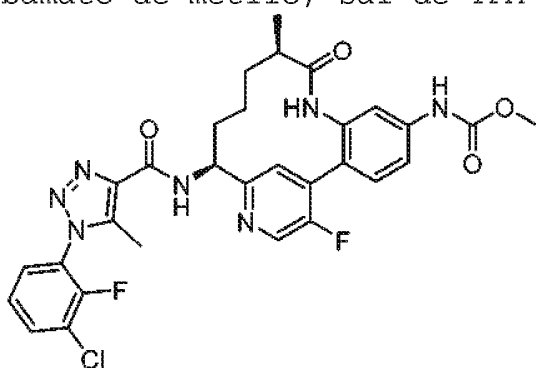
N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 181. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 180 foi submetido a separação por HPLC quiral utilizando coluna QUIRALCEL® OJ-H e 15% de Metanol Æ 85% de CO<sub>2</sub> como a fase móvel. Pico 1 foi obtido como o Exemplo 181. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,40 (m, 3H), 5,23 (dd,  $J = 10,2, 5,1$  Hz, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,66 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 1,98 (s. l., 1H), 1,67 - 1,39 (m, 2H), 1,29 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 1,19 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,13 - 0,98 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 624,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,07 min (Método A).

## Exemplo 182

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

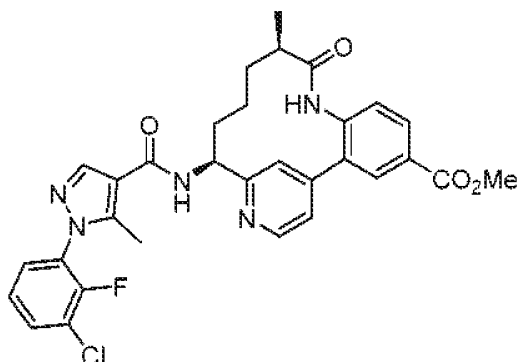


## Exemplo 182.

N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 180 foi submetido a separação por HPLC quiral utilizando coluna QUIRALCEL® OJ-H e 15Å de Metanol À 85Å de CO<sub>2</sub> como a fase móvel. Pico 2 foi obtido como o Exemplo 182. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,32 (dd, *J* = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,70 (s. l., 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,50 (s. l., 2H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,66 (s. l., 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 624,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,07 min (Método A).

## Exemplo 184

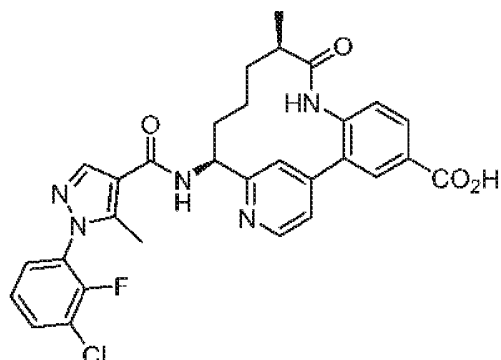
(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxilato de metilo, sal de TFA



Exemplo 184. (10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxilato de metilo, sal de TFA: Exemplo 184 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 2 substituindo ácido 2-amino-4-nitrofenilborônico com ácido (2-amino-4-(metoxicarbo- nil)fenil)borônico na etapa 2C e substituindo o Intermediário 11 com o Intermediário 25. A mistura de diastereómeros foi separada durante a etapa 2J. Diastereómero A, a anterior isômero em eluição em cromatografia em gel de sílica, foi utilizado para gerar o produto homoquiral final. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,27 - 8,12 (m, 2H), 7,99 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,30 (m, 3H), 5,28 (dd, *J* = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,62 - 0,46 (m, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 590,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,53 min (Método A).

Exemplo 185

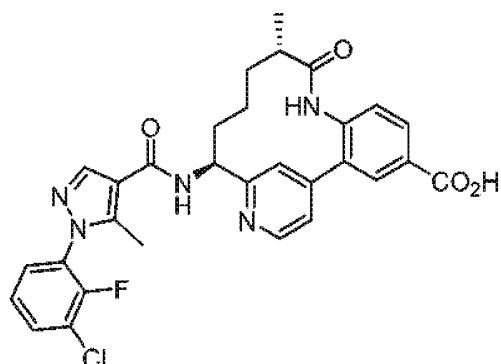
ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxílico, sal de TFA



Exemplo 185. ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico: A uma solução do Exemplo 184 (12,15 mg, 0,017 mmol) em THF (173 µl) foi adicionado LiOH (34,5 µl, 0,069 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. 0,1 ml de HCl a 1 N foi adicionado e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para dar o produto desejado (8,8 mg, 73%) como um vidro transparente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 5,27 (dd, *J* = 11,1, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1 H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,46 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,53 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 576,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,84 min (Método A).

Exemplo 186

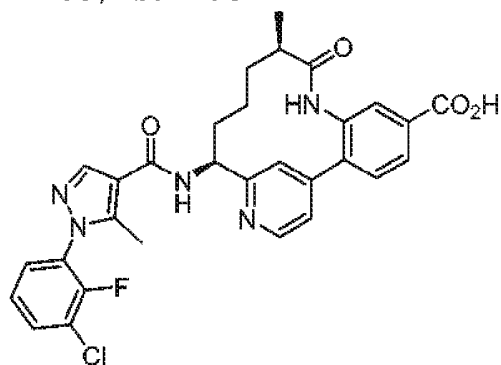
ácido (10S,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-4-carboxílico, sal de TFA



Exemplo 186. ácido (10S,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal de TFA: o Exemplo 186 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 185 utilizando o outro isômero. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 4H), 1,10 - 0,96 (m, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 576,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,44 min (Método A).

#### Exemplo 187

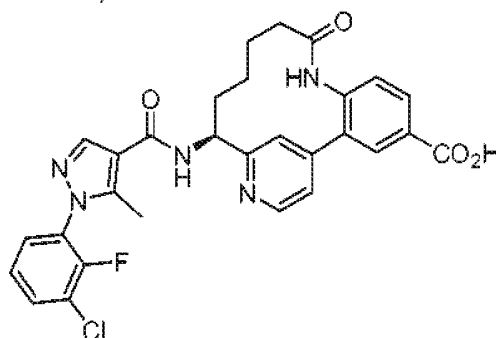
ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico, sal de TFA



Exemplo 187. ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico, sal de TFA: O Exemplo 187 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 185 substituindo ácido (2-amino-4-(metoxycarbonil)fenil)borônico com ácido 2-amino-5-(metoxycarbonil)fenilborônico na etapa 2C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,63 - 1,44 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,53 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 576,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,84 min (Método A).

Exemplo 188

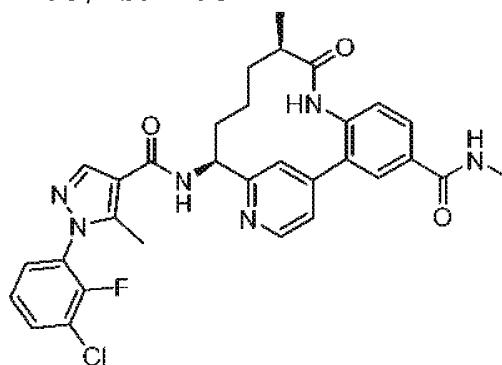
ácido (14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal de TFA



Exemplo 188. ácido (14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal de TFA: o Exemplo 188 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 21 substituindo ácido 2-amino-4-nitrofenilborônico com ácido 2-amino-5-

(metoxycarbonil)fenilborónico. A hidrólise o metilo éster metílico a ácido foi levada a cabo na última etapa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,82 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,21 (dd,  $J = 8,2, 1,9$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 6,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,71 (ddd,  $J = 8,2, 6,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 5,26 (dd,  $J = 11,1, 5,8$  Hz, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,35 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 0,87 - 0,71 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 562,2 ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC analítica TR = 6,05 min (Método A).  
Exemplo 189

(10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-N,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,14-diamido, sal de TFA

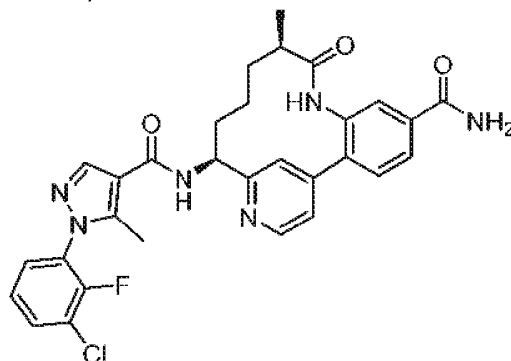


Exemplo 189. (10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-N, 10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,14-diamido, sal de TFA: Exemplo 185 (5,76 mg, 8,35  $\mu\text{mol}$ ), metanamina (29,2  $\mu\text{l}$ , 0,058 mmol) (2 M em THF), EDC (3,20 mg, 0,017 mmol), e HOBT (2,56 mg, 0,017 mmol) foram pesados num frasco de 2 dracmas. DMF (167  $\mu\text{L}$ ) seguido de base de Hunig (7,29  $\mu\text{l}$ , 0,042 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a ta durante a noite. A mistura de reação foi diluída com MeOH e purificada por meio de HPLC de fase reversa para dar o produto desejado (1,6 mg, 27 $\text{\AA}$ ) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)

$\delta$  8,82 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 8,03 (dd,  $J$  = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J$  = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (td,  $J$  = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,27 (dd,  $J$  = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 0,98 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,54 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 589,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,25 min (Método A).

#### Exemplo 190

(10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA

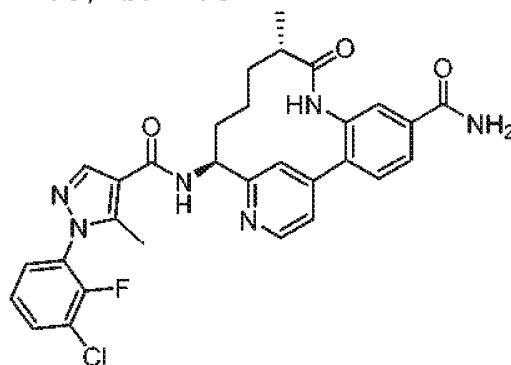


Exemplo 190. (10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA: Exemplo 187 (12 mg, 0,021 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (7,80 mg, 0,146 mmol), EDC (7,99 mg, 0,042 mmol), e HOBT (6,38 mg, 0,042 mmol) foram pesados num frasco de 1 dracma. DMF (208  $\mu$ l) foi adicionado seguido de base de Hunig (18,19  $\mu$ l, 0,104 mmol). A solução amarelo pálido transparente resultante foi agitada a ta durante a noite. A mistura foi diluída com MeOH e purificada por meio de HPLC de fase reversa para render o produto desejado (11,3 mg, 77%) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,82 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s,

1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (ddd,  $J = 8,2, 6,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 5,27 (dd,  $J = 11,1, 5,9$  Hz, 1H), 2,76 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 2,35 (d,  $J = 0,6$  Hz, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,55 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 575,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,32 min (Método A).

#### Exemplo 191

(10S,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA

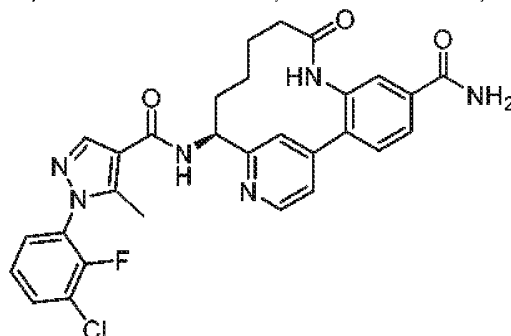


Exemplo 191. (10S,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA: o Exemplo 191 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 190 utilizando o outro isômero. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,82 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,71 (ddd,  $J = 8,3, 6,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (ddd,  $J = 8,0, 6,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,19 (dd,  $J = 10,7, 5,2$  Hz, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,35 (d,  $J = 0,6$  Hz, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,68 (q,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,30 (dd,  $J = 8,4, 4,3$  Hz, 1H), 1,24 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 1H) ppm.

MS(ESI)  $m/z$ : 575,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,25 min (Método A).

#### Exemplo 192

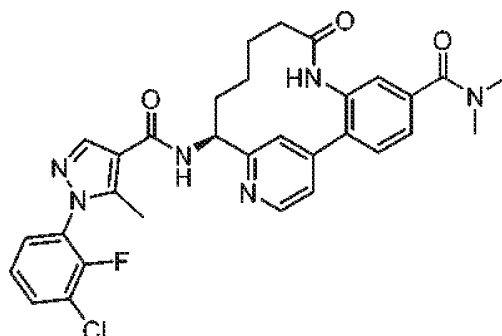
(14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA



Exemplo 192. (14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA: O Exemplo 192 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 190 substituindo o Exemplo 187 com o Exemplo 188. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J$  = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd,  $J$  = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 5,27 (dd,  $J$  = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (dd,  $J$  = 7,1, 3,8 Hz, 1H), 0,86 - 0,71 (m, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 561,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,56 min (Método A).

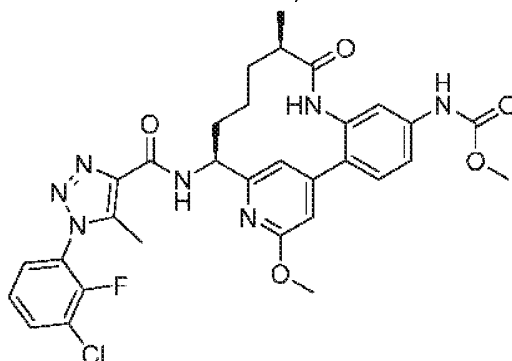
#### Exemplo 193

(14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-5-N,5-N-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA



Exemplo 193. (14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-5-N,5-N-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal de TFA: O Exemplo 193 foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 192 substituindo NH<sub>4</sub>Cl com dimetilamina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 5,24 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,89 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 589,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,90 min (Método A). Exemplo 199

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



199A. N-(4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxipiridin-4-il}-3-nitrofenil)carbamato

de metilo: A uma solução agitada de 29G (3,0 g, 6,54 mmol; enriquecida por meio de método de separação SFC quiral semelhante a aqueles utilizados para 29H) em clorofórmio (131 ml) sob uma atmosfera de argon foi adicionado carbonato de prata (I) (50Å em CELITE®) (3,61 g, 6,54 mmol) e iodometano (1,22 ml, 19,63 mmol), respectivamente. A mistura de reação foi aquecida a 65 °C. Após agitação durante 14 horas, a reação foi filtrada, concentrada, e purificada por meio de cromatografia de fase normal para dar 199A (2,69 gramas, 87Å) como um sólido ocre. MS(ESI)  $m/z$ : 473 (M+H)<sup>+</sup>.

199B. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxi-piridin-4-il}fenil)carbamato de metilo: 199A (2,69 g, 5,69 mmol) em MeOH (60 ml) foi tratada com pó de zinco (3,86 g, 59,0 mmol) e cloreto de amônio (0,632 g, 11,81 mmol) e aquecido a 65 °C durante a noite. A suspensão foi filtrada em quente através de um plugue de CELITE® e concentrada. Este resíduo foi re-dissolvido em EtOAc (com 10Å de MeOH), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado, e concentrada para dar 199B. MS(ESI)  $m/z$ : 443 (M+H)<sup>+</sup>.

199C. N-(4-{2-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxipiridin-4-il}-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: DIPEA (3,02 ml, 17,29 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,865 g, 8,64 mmol) e 199B (2,55 g, 5,76 mmol) em EtOAc (57,6 ml) a -10 °C sob argon. A seguir, anidrido cíclico do ácido 1-propanofosfônico (6,79 ml, 11,53 mmol; solução a 50Å em EtOAc) foi adicionado gota a gota e a reação agitada durante 1 h sob condições definidas e então deixada a vir até ta. Após 48 horas, a reação foi diluída com EtOAc, lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu

199C (2,52 g, 83Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 525,1 (M+H)<sup>+</sup>.

199D. N-[(14S)-17-metoxi-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-Butilo: Uma solução de 199C (1,50 g, 2,86 mmol) e Ts-OH (0,598 g, 3,15 mmol) em DCM (337 ml) foi aquecido durante 0,5 h. A solução foi arrefecida até temperatura ambiente e borbulhada com árgon durante 0,5 h. À solução foi adicionado triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][benzilidina]ruténio(IV)dicloreto (0,728 g, 0,858 mmol) e a solução resultante borbulhada com árgon durante 0,5 h adicional antes de aquecimento a 45 °C durante 12 horas. A mistura de reação foi lavada com aquoso solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada aquosa foi ainda extraída com DCM (2x30 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado, e purificado por meio de cromatografia de fase normal. A dupla ligação de olefina foi reduzida pela dissolução em EtOH (50 ml), tratamento com óxido de platina (0,065 gramas, 0,286 mmol), e submetida a uma atmosfera de hidrogénio (55 psi) durante a noite. O catalisador foi retirado por meio de filtração através de um plugue de CELITE® e o filtrado concentrado para dar 199D (720 mg, 51 Å) como uma mistura de diastereómeros.

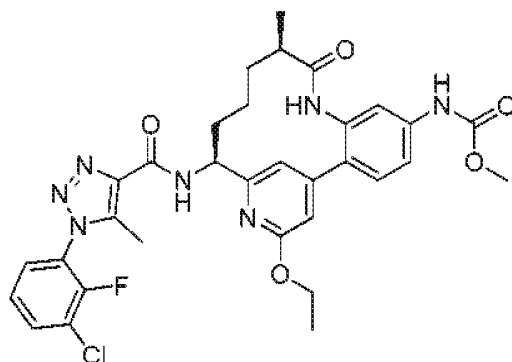
199E1. N-[(10S,14S)-17-metoxi-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-Butilo e 199E2. N-[(10R,14S)-17-metoxi-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo-[13.3. 1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: Mistura diastereomérica 199D (720 mg, 1,44 mmol) foi submetida a separação de SFC quiral utilizando coluna quiral AD-H 30 x 250 mm, com uma mistura de 30Å de EtOH e

70Å de CO<sub>2</sub> com uma taxa de fluxo de 85 mlÅmin e 100 bar a 40 °C. O pico 1 foi designado como enãntiômero A (199E1; 280 mg, 74Å) e o pico 2 foi designado como enãntiômero B (199E2; 360 mg, 100Å). MS(ESI) *m/z*: 499,1 (M+H)<sup>+</sup> para ambos os enantiômeros.

Exemplo 199. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: 199E2 (0,020 g, 0,040 mmol) em MeOH (0,20 ml) foi tratado com HCl (0,501 ml, 2,006 mmol) durante 1 hora e então concentrado até a secura. O resíduo bruto foi purificado HPLC preparativa de fase reversa. O sal TFA da amina foi dissolvido em DMF (1 ml) então o Intermediário 21 (0,012 g, 0,048 mmol), EDC (0,015 g, 0,080 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,012 g, 0,080 mmol), e DIPEA (0,070 ml, 0,401 mmol), adicionados respetivamente. Após 3 horas, a mistura de reação foi purificada por meio de HPLC de fase reversa para dar o produto desejado (11 mg, 35Å) como um sólido branco. A quiralidade foi atribuída com base em compostos anteriores. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,64 (m, 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 636 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 7,32 min (método B).

Exemplo 200

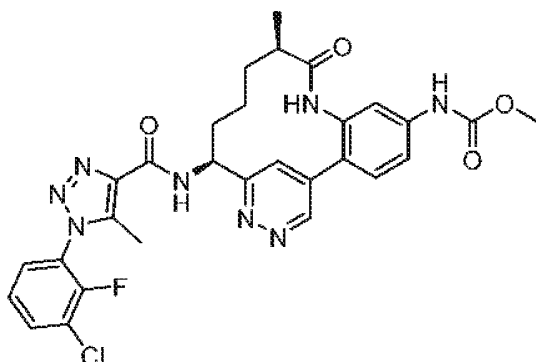
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-etoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 200. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-etoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 200 foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 199 substituindo iodometano com iodoetano na etapa de o-alkilação. A quiralidade foi atribuída com base em compostos anteriores. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,89 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5 ) 19 - 5,05 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 4H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H) ppm. MS(ESI) m/z: 650 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 7,58 min (método B).

#### Exemplo 202

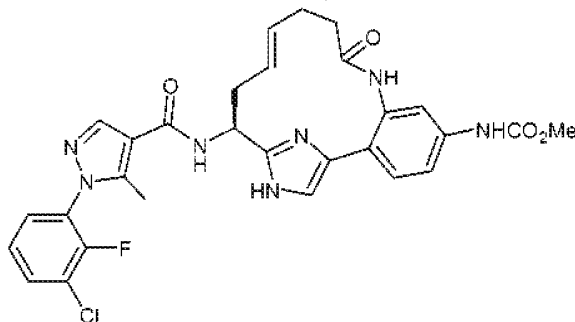
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 202. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: o Exemplo 202 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 22 utilizando 22IA e substituindo o Intermediário 2 com o Intermediário 21. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,63 (s. l., 1H), 8,74 - 8,11 (m, 2H), 8,04 - 7,31 (m, 4H), 7,21 - 6,97 (m, 1H), 5,53 (s. l., 1H), 3,64 - 3,32 (m, 3H), 2,76 (s. l., 1H), 2,57 - 2,37 (s, 3H), 2,27 (s. l., 1H), 2,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,99 - 1,48 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,43 (s. l., 1H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 607,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 9,17 min (Método A).

Exemplo 205

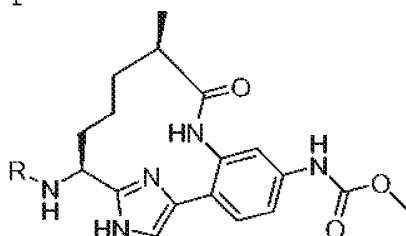
N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



Exemplo 205. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-

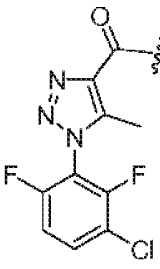
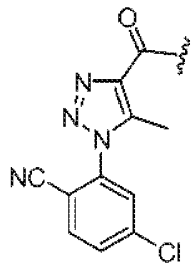
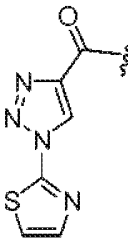
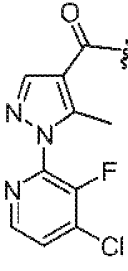
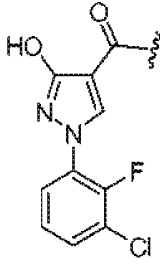
triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: o Exemplo 205 foi preparado da mesma maneira que Exemplo 58 e substituindo o Intermediário 22 com o Intermediário 25. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,72 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 6H), 5,60 (ddd,  $J$  = 15,2, 9,1, 5,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,20 (dd,  $J$  = 10,5, 4,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,36 (m, 7H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 592,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 5,84 min (Método A).

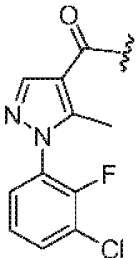
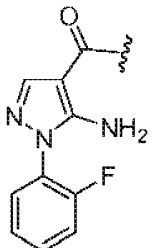
Os seguintes Exemplos no Quadro 11 foram preparados utilizando o mesmo procedimento como mostrado no Exemplo 34. Os ácidos utilizados na etapa final são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 34 como BOP, PyBop, EDCÂHOBT, HATU ou T3P. A desproteção de Boc e SEM foi conseguida antes do acoplamento exceto com Exemplo 34 onde o grupo Boc sozinho foi removido na etapa 34J.



Quadro 11

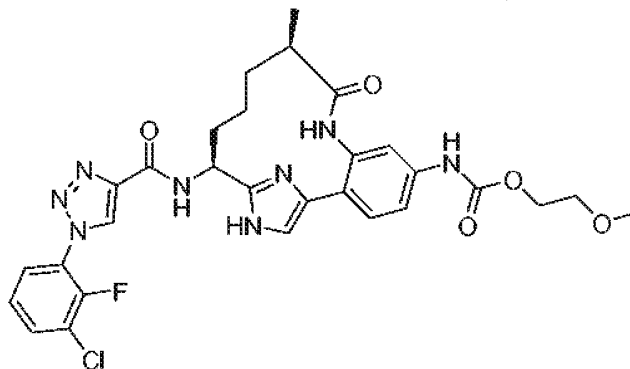
| N.º de exemplo | Estereoquímica | R | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|---|-------|---------------------|
| 206            | Homoquiral     |   | 591,3 | 6,49                |

| N.° de ejemplo | Estereoquímica | R                                                                                   | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|
| 207            | Homoquiral     |    | 612,9 | 5,99                |
| 208            | Homoquiral     |    | 601,9 | 6,25                |
| 209            | Homoquiral     |   | 536,1 | 5,02                |
| 210            | Homoquiral     |  | 595,2 | 4,29                |
| 212            | Homoquiral     |  | 596,0 | 6,45                |

| N.º de exemplo | Estereoquímica | R                                                                                 | M+H   | TA, min<br>Método A |
|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|
| 213            | Homoquiral     |  | 594,2 | 5,75                |
| 214            | Homoquiral     |  | 561,2 | 5,08                |

## Exemplo 215

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0.<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal de TFA



215A. éster metílico do ácido {3-Bromo-4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: Este composto foi preparado seguindo o procedimento descrito na etapa 34A, substituindo o Intermediário 16 com o Intermediário 18; seguido da etapa 34B. MS(ESI)  $m/z$ : 467,1 ( $M+2+H$ )<sup>+</sup>.

215B. éster metílico do ácido {3-Bromo-4-[2-((S)-1-terc-

butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: A uma solução arrefecida (0 °C) de 215A (15 g, 32,2 mmol) em THF (77 ml) foi adicionado N,N-diciclohexilmetilamina (7,52 ml, 35,5 mmol) seguido da adição gota a gota de SEM-C1 (6,29 ml, 35,5 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 2 h e então foi deixada a aquecer lentamente até ta. Após 18 h, a suspensão amarela foi diluída com EtOAc, lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 12,24 g (64Å) de 215B como um sólido branco pérola. MS(ESI) *m/z*: 595,1 (M+H)<sup>+</sup> e 597,2 (M+2+H)<sup>+</sup>.

215C. éster metílico do ácido {3-Amino-4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: Um frasco de parede espessa contendo 215B (2 g, 3,36 mmol), iodeto de cobre(I) (0,128 g, 0,672 mmol), L-prolina (0,155 g, 1,343 mmol) e carbonato de potássio (1,392 g, 10,07 mmol) em DMSO (6,72 ml) foi submetido a vácuo e preenchido com argon por três vezes. Então Hidróxido de amônio aq. a 28Å (0,607 ml, 4,37 mmol) foi adicionado. O frasco foi vedado com uma tampa de rosca revestida com Teflon e a reação foi aquecida até 85 °C. Após 20 h, a reação foi arrefecida até ta, diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 1,05 g (58,8Å) de 215C como um sólido amarelo. MS(ESI) *m/z*: 532,5 (M+H)<sup>+</sup>.

215D. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução amarela laranja transparente arrefecida (0 °C) de 215C (4,83 g, 9,08 mmol) em acetato de etilo (91 ml) foi adicionado

Intermediário 45 (1,0 g, 9,99 mmol) e base de Hunig (6,34 ml, 36,3 mmol). A seguir, anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico (T<sub>3</sub>P) (50 Å em EtOAc) (13,38 ml, 22,70 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 20 min. e a reação foi agitada a 0 °C. Após 3 h, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtrado e concentrado para dar uma espuma laranja. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 215D (4,53 g, 81 Å) como uma espuma branca. RMN de prótons indicou uma mistura 3:1 de diastereómeros. MS(ESI) *m/z*: 614,4 (M+H)<sup>+</sup>.

215E. N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de terc-Butilo (Diastereómero A) e 215F. N-[(10S,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-

metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo (Diastereómero B): A uma solução de 215D (4,40 g, 7,17 mmol) em diclorometano (717 ml) foi adicionado pT<sub>3</sub>SOH mono-hidrato (1,523 g, 7,89 mmol) e a mistura foi desgaseificada com argon durante 30 min. A seguir, o balão foi equipado com um condensador de refluxo e a reação foi aquecida até 40 °C durante 1 h. A seguir, uma solução borronha de catalisador de Grubbs de 2<sup>a</sup> geração (2,440 g, 2,87 mmol) em 20 ml de DCM (desgaseificado com argon) foi adicionado gota a gota via seringa ao longo de 35 a 40 min. Após 21,5 h, a reação foi arrefecida até ta. A mistura de reação foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar uma espuma castanha. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 215E, Diastereómero A (1,71 g, 41 Å) como um

sólido branco pérola e uma mistura de 215E, Diastereómero A e 215F, Diastereómero B (1,4 g). MS(ESI)  $m/z$ : 586,3 (M+H)<sup>+</sup>.

215G. N-[(10R,14S)-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: Uma solução castanho escuro de 215E (1,71 g, 2,92 mmol) em EtOAc (97 ml) foi desgaseificada com árgon durante 30 minutos. A seguir, óxido de platina(IV) (0,066 g, 0,292 mmol) foi adicionado e gás hidrogénio de um balão foi borbuhlado através da mistura de reação durante vários minutos. A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio. Após 24 h, uma quantidade adicional de óxido de platina(IV) (0,192 g, 0,876 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio. Após 21 h, a reação foi detida. O vaso foi purgado com vácuo e árgon três vezes, depois foi adicionado CELITE®, e a reação foi filtrada enxaguando com EtOAc. O filtrado amarelo castanho transparente resultante foi concentrado para dar um sólido branco pérola pesando 1,66 g. Recristalização em metanol (30 ml) deu 215G (0,575 g, 34%) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 588,4 (M+H)<sup>+</sup>.

215H. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo (Diastereómero A), 2 TFA e 215I. N-[(10S,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo (Diastereómero B), 2 TFA: Um tubo vedado contendo uma suspensão branca de 215G (0,100 g, 0,170 mmol) em MeOH (2,84 ml) e NaOH a 1,0 M (1,021 ml, 1,021 mmol) foi aquecida até 75 °C. Após 2,5 h, MeOH adicional (5,6 ml) e NaOH a 1,0 M (1,021 ml,

1,021 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida a 75 °C. Após 16,5 h, NaOH a 1,0 M adicional (2 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida a 75 °C. Após 21 h, a reação foi detida e arrefecida até ta. A reação foi neutralizada com HCl a 1,0 N e concentrada. O sólido foi dividido em porções entre EtOAc e NaHCO<sub>3</sub> saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar um sólido branco pesando 0,107 g. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa deu 215H (Diastereómero A) (0,082 g, 63,6Å de rendimento) e 215I (Diastereómero B) (0,025 g, 19Å). MS(ESI) *m/z*: 530,4 (M+H)<sup>+</sup>.

215J. N-[(10R,14S)-5-{[(2-metoxietoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução ligeiramente amarela transparente arrefecida (0 °C) de 215H (0,082 g, 0,108 mmol) em diclorometano (1,082 ml) e piridina (0,026 ml, 0,325 mmol) foi adicionado cloroformato de 2-metoxietilo (0,013 ml, 0,114 mmol). Após 1,5 h, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar 215J (0,062 g, 91Å de rendimento) como um sólido branco pérola. MS(ESI) *m/z*: 632,4 (M+H)<sup>+</sup>. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional.

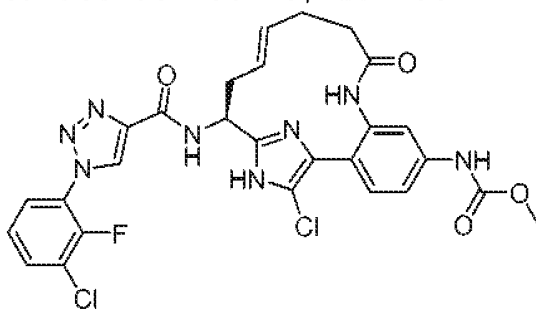
215K. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.10<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, 2 HCl: Um tubo vedado contendo uma solução ligeiramente amarela transparente de 215J (0,062 g, 0,098 mmol) em 4,0 M HCl em dioxano (2,453 ml, 9,81 mmol) foi aquecida a 75 °C. Após 1 h, a suspensão resultante foi concentrada para dar

215K (0,057 g, 122Å) como sólido amarelo opaco. MS(ESI)  $m/z$ : 402,1 (M+H)<sup>+</sup>. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional.

Exemplo 215. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal de TFA: O Exemplo 215 foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Exemplo 2, substituindo 2M com 215K e substituindo o Intermediário 11 com o Intermediário 1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,91 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (ddd,  $J$  = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 5,41 (dd,  $J$  = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,04 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 1H). MS(ESI)  $m/z$ : 625,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 4,92 min (Método D).

Exemplo 216

N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



216A. N-[(12E,15S)-18-cloro-5-[(metoxycarbonil)amino]-9-oxo-17-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de terc-butilo: Uma suspensão

branca de 57F (2,56 g, 4,37 mmol) e NCS (0,700 g, 5,24 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (18,36 ml) e ACN (18,36 ml) foi aquecido até 65 °C. Após 10 h, a mistura de reação foi arrefecida até ta e dividida em porções entre DCM e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmoura, secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para dar uma espuma castanha. Os isômeros de alceno E e Z foram separados por meio de cromatografia de fase reversa. As frações contendo o isômero E-alceno foram combinadas, neutralizadas com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , e depois concentradas para dar um sólido. O sólido foi dividido em porções entre EtOAc e água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas para dar o produto desejado (1,15 g, 42Å) como uma espuma amarela. MS(ESI)  $m/z$ : 620,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

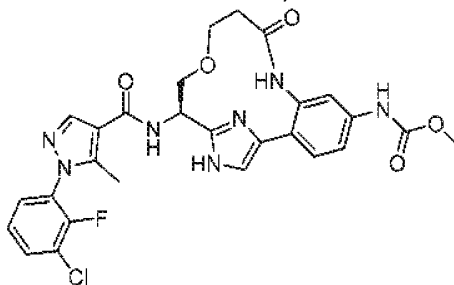
216B. N-[(12E,15S)-15-amino-18-cloro-9-oxo-17-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A uma solução de 216A (0,24 g, 0,387 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (1 ml, 12,98 mmol). A mistura foi agitada a ta durante 1 h e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu, após neutralização das frações com  $\text{NaHCO}_3$  saturado e concentração, um sólido. O sólido foi dividido em porções entre EtOAc e água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o produto desejado (0,095 g, 47Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 520,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 216. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: O Exemplo 216

foi preparado da mesma maneira que o Exemplo 57 utilizando 216B e Intermediário 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J$  = 17,0, 2,2 Hz, 2H), 7,75 (td,  $J$  = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,27 (dd,  $J$  = 10,7, 6,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 1,92 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,45 - 1,07 (m, 2H), 0,93 (s, 1H) ppm. MS(ESI)  $m/z$ : 613,0 ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC analítica TR = 8,53 min (Método A).

#### Exemplo 218

N-[(14R)-14-[1-(3-cloro-2-ftuorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



218A. N-[(1R)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-(benziloxi)etil]carbamato de terc-butilo: Este composto foi preparado seguindo o procedimento da literature (document WO 11/100401, Exemplo 10, substituindo ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico com ácido (S)-3-(benziloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico. Sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 612,5 ( $M+H$ ) $^+$ .

218B. N-[(1R)-2-(benziloxi)-10-(4-{4-[(metoxycarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de terc-Butilo: A uma solução de 218A (2,035 g, 3,33 mmol) em DCM (107 ml) a 0 °C foi

adicionado piridina (0,404 ml, 4,99 mmol), seguido por TFAA (0,611 ml, 4,32 mmol). Após 30 min, a reação foi detida e foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado, HCl a 1 N, salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o produto desejado (2,3 g, 98% de rendimento) como um sólido amarelo. O material foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional.

218C. N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo: À solução de 218B (2,07 g, 2,92 mmol) em EtOH (58,5 ml) foi adicionado TFA (0,338 ml, 4,39 mmol). A reação foi agitada a ta durante 5 min, então paládio em carbono a 10% (0,311 g, 0,292 mmol) foi adicionado. Hidrogénio foi borbulhado em durante alguns minutos, e a reação foi então agitada sob um balão de hidrogénio durante 24 h. A reação foi filtrada através de um filtro GMF de 45 µm, enxaguando com MeOH. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. Purificação por meio de cromatografia em gel de sílica deu o produto desejado (1,61 g, 89%) como um sólido branco. MS(ESI) m/z: 618,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,04 - 0,92 (m, 2H), 0,02 (s, 9H) ppm.

218D. 3-[(2R)-2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)etoxi]propanoato de benzilo, sal de TFA: À solução de 218C (0,054 g, 0,074 mmol), acrilato de benzilo (0,575 ml, 3,69 mmol) em THF (0,922 ml) à ta foi adicionado

hidróxido de benziltrimetilamônio (0,087 ml, 0,221 mmol) (40 Å em água). A reação foi agitada à ta durante 3 dias, depois foi concentrada. Purificação por meio de HPLC de fase reversa deu o produto desejado (0,013 g, 20Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 780,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,26 (s, 1., 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,47 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 5,57 - 5,44 (m, 2H), 5,20 - 5,15 (m, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 7H), 3,64 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 2,61 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,04 - 0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H) ppm.

218E. ácido 3-[(2R)-2-(4-{2-Amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi]propanoico, sal de 2 TFA: À solução de 218D (0,013 g, 0,015 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado NaOH a 1 N (0,1 ml, 0,100 mmol). A reação foi agitada a 75 °C num tubo vedado. Após 7 h, a reação foi arrefecida até ta e então foi concentrada. Purificação por meio de HPLC de fase reversa deu o produto desejado (0,008 g, 67Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 594,4 (M+H)<sup>+</sup>.

218F. N-[(14R)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-16-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo, sal de TFA: À solução de 218E (0,008 g, 9,73 μmol) em DMF (9,73 ml) foi adicionado BOP (0,015 g, 0,034 mmol), DMAP (4,16 mg, 0,034 mmol), e DIPEA (8,50 μl, 0,049 mmol). A reação foi agitada à ta durante 16 h e então foi concentrada. Purificação por meio de HPLC de fase reversa deu o produto desejado (0,005 g, 75Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 576,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J$  = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (d,  $J$  = 11,0

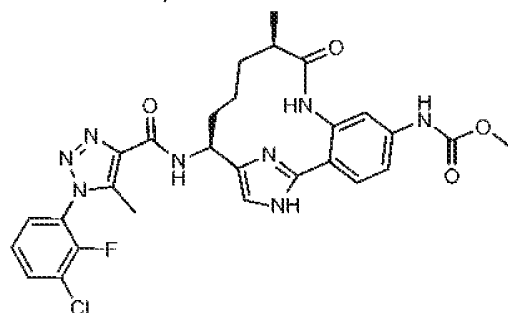
Hz, 1H), 5,59 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 5,19 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 10,5, 2,5$  Hz, 1H), 3,99 (dt,  $J = 8,7, 3,5$  Hz, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 5H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (dd,  $J = 10,2, 3,0$  Hz, 1H), 2,71 (ddd,  $J = 14,5, 11,2, 3,7$  Hz, 1H), 2,35 (dt,  $J = 14,3, 2,8$  Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,13 - 0,96 (m, 2H), 0,06 (s, 9H) ppm. 218G. N-[(14R)-14-amino-9-oxo-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal 2 HCl: A solução de 218F (0,005 g, 7,25  $\mu$ mol) em HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol) num frasco vedado foi aquecido a 65 °C. Após 1 h, a reação foi arrefecida até ta e então foi concentrada para dar o produto desejado (3 mg, 100% de rendimento) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 346,2 (M+H)<sup>+</sup>. O material foi levado à seguinte etapa sem purificação adicional.

Exemplo 218. N-[(14R)-14-[1-(3-cloro-2-ftuorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Exemplo 218 (0,0021 g, 41% de rendimento, sólido branco) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 2 substituindo 2M com 218G e substituindo o Intermediário 11 com o Intermediário 25. MS(ESI)  $m/z$ : 582,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,75 (ddd,  $J = 8,3, 6,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,34 (dd,  $J = 7,2, 4,4$  Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 5H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (ddd,  $J = 14,4, 6,3, 3,2$  Hz, 1H), 2,42 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H) ppm. HPLC analítica TR = 5,54 min (Método A).

#### Exemplo 223

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2,4,6,15-pentaen-

5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



223A. N-(1-diazo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de terc-butilo: A uma solução arrefecida (-40 °C) de ácido 2-((t-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (15 g, 69,7 mmol) em THF (250 ml) foi adicionado N-metilmorfolino (9,19 ml, 84 mmol) seguido da adição gota a gota de cloroformato de isobutilo (10,98 ml, 84 mmol). A reação foi agitada a -40 °C durante 20 min, depois disso foi filtrada para remover os sais. O filtrado foi adicionado a uma solução de diazometano (4,39 g, 105 mmol) em Et<sub>2</sub>O (500 ml) [Gerado a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina]. A mistura de reação foi agitada a -40 °C durante 3 h e então a reação foi deixada a aquecer até ta. Após 1 h, a reação foi purgada com azoto durante 30 min para remover o excess de diazometano. A mistura de reação foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), água (2 x 50 ml), solução de salmoura (1 x 80 ml), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar um sólido amarelo (16 g). A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (12,5 g, 75%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,66 - 5,83 (m, 1H), 5,48 (s. l., 1H), 5,19 (dd, J = 3,21, 1,79 Hz, 1H), 5,03 - 5,16 (m, 2H), 4,24 (s. l., 1H), 2,35 - 2,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

223B. N-(1-bromo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de terc-butilo: A uma suspensão arrefecida (-15 °C) de 223A (15 g, 62,7 mmol) em dietil éter (500 ml) foi adicionado gota a gota HBr (~47% em água) (18,11 ml, 157 mmol). Após 15

min., a reação foi deixada a aquecer lentamente até 0 °C ao longo de 2,5 h. A reação foi diluída com dietil éter (100 ml) e a reação foi lavada com água (2 x 100 ml), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 80 ml), solução de salmoura (1 x 80 ml), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar o produto desejado (17 g, 93Å) como um amarelo líquido viscoso que solidificou no refrigerador. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,62 - 5,76 (m, 1H), 5,12 - 5,21 (m, 2H), 5,08 (s. l., 1H), 4,57 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 2H), 2,38 - 2,67 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

223C. N-[1-(1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: Um tubo de pressão contendo uma solução de 223B (28 g, 96 mmol), acetato de formamidina (19,95 g, 192 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,0 g, 383 mmol) em DMF (200 ml) foi aquecida a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até ta e concentrada. O resíduo foi dividido em porções entre água (200 ml) e acetato de etilo (500 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x200 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (1x100 ml), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar o produto desejado (25,5 g, 84Å) como um sólido castanho gomoso. Isto foi utilizado na seguinte etapa sem purificação. MS(ESI) m/z: 238,2 (M+H)<sup>+</sup>.

223D. N-[1-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução arrefecida (0 °C) de 223C (25,5 g, 107 mmol) em THF (260 ml) foi adicionado hidreto de sódio (4,73 g, 118 mmol). Após a adição, a reação foi deixada a aquecer até ta. Após 30 min., a reação foi arrefecida até 0 °C e SEM-C1 (19,06 ml, 107 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi deixada a aquecer até ta e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para dar um sólido castanho gomoso. A purificação por meio de

cromatografia de fase normal deu o produto desejado (11,5 g, 70Å) como um sólido castanho gomoso. MS(ESI)  $m/z$ : 368,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51 (d,  $J$  = 1,25 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,71 (dd,  $J$  = 17,13, 10,13 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 - 5,10 (m, 3H), 4,73 (dd,  $J$  = 13,88, 6,38 Hz, 1H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,86 - 0,91 (m, 2H), 0,02 - 0,03 (m, 9H).

223E. N-[1-(2-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-Butilo: A uma solução arrefecida (-78 °C) de 223D (5,0 g, 13,60 mmol) em THF (100 ml) foi adicionado gota a gota nBuLi (1,6 M em hexanos) (25,5 ml, 40,8 mmol). Após 2 h, N-bromosuccinimida (2,421 g, 13,60 mmol) foi adicionada. Após 2 h, a mistura de reação foi extinta com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml). A mistura de reação extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (1 x 50 ml), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar um sólido amarelo gomoso. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (2,0 g, 26,5Å) como um sólido castanho gomoso. MS(ESI)  $m/z$ : 446,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,95 (s, 1H), 5,63 - 5,78 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,02 - 5,14 (m, 3H), 4,64 - 4,74 (m, 1H), 3,50 - 3,57 (m, 2H), 2,58 (t,  $J$  = 6,61 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,89 - 0,96 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

223F. N-[(1S)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-Butilo (Enantiômero I) e 223G. N-[(1R)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-Butilo (Enantiômero II): A uma solução de 223E (3 g, 6,72 mmol) e (2-(2-amino-4-nitrofenil)-5-metil-1,3,2-dioxaborinan-5-il)metílio (5,02

g, 20,16 mmol) em tolueno (40ml) foi adicionado ácido fosfórico, sal de potássio (4,28 g, 20,16 mmol) e água (10 ml). A mistura de reação foi purgada com azoto durante 15 min. A seguir, aduto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,274 g, 0,336 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 110 °C. Após 3 h, a reação foi arrefecida até ta. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo (80 ml) e então foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml), seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar um sólido castanho gomoso. Purificação por meio de cromatografia de fase normal deu um sólido castanho gomoso. Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC quiral utilizando coluna QUIRALPAK® AD-H 250 x 21 mm (fase móvel:  $\text{CO}_2$ :80Å, solvente:20Å (0,5Å de DEA em Metanol)) para dar 223F (Enantiômero I, 0,42 g, 13Å) e 223G (Enantiômero II, 0,545 g, 16Å). 223F (Enantiômero I): MS(ESI)  $m/z$ : 503,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  com duas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J$  = 8,53, 2,51 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,65 - 5,75 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,95 - 5,08 (m, 2H), 4,55 (d,  $J$  = 8,53 Hz, 1H), 3,40 (t,  $J$  = 8,03 Hz, 2H), 2,32 - 2,49 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,69 - 0,77 (m, 2H), -0,14 (s, 9H). 223G (Enantiômero II): MS(ESI)  $m/z$ : 503,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  com duas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J$  = 8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5 ) 66 - 5,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,95 - 5,09 (m, 2H), 4,57 (d,  $J$  = 8,53 Hz, 1H), 3,44 (t,  $J$  = 8,03 Hz, 2H), 2,32 - 2,48 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,73 -0,80 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

223H. N-[(1S)-1-(2-{2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-4-nitrofenil})-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-Butilo: A uma solução arrefecida (0 °C) de 223F (0,650 g, 1,291 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado piridina (0,313 ml, 3,87 mmol) seguido de DMAP (0,015 g, 0,129 mmol). A

seguir, Intermediário 48 recém preparado (0,383 g, 3,23 mmol) em DCM (0,5 ml) foi adicionada gota a gota. Após 20 min, a reação foi concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal proporcionou o produto desejado (0,740 g, 98Å) como um óleo amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 586,5 (M-H).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  9,34 (t,  $J$  = 1,37 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 1,32 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (d,  $J$  = 8,12 Hz, 1H), 5,76 - 6,04 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 5,04 - 5,26 (m, 4H), 4,80 (d,  $J$  = 6,66 Hz, 1H), 3,65 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,30 (m, 1H), 2,64 - 2,79 (m, 1H), 2,50 - 2,61 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d,  $J$  = 6,9, 3H), 0,93 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 3H), 0,01 (s, 9H).

223I. N-[(10R, 11E,14S)-10-metil-5-nitro-9-oxo-17-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,17,18-

triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2,4,6,11,15-

hexaen-14-il]carbamato de terc-mutilo: Um RBF de 1 l 3 tubuladuras seco em chama contendo a solução de 223H (0,42 g, 0,717 mmol) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,15 g, 0,789 mmol) em DCM (700 ml) foi purgada com árgon durante 1 h. A seguir, a reação foi aquecida até refluxo. Após 1 h, uma solução de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-

ilideno][benzilidene]rutênio(IV)dicloreto (0,244 g, 0,287 mmol) em DCM (6 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi deixada a agitar a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até ta, lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 80 ml), salmoura (80 ml), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar um sólido castanho gomoso. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o composto do título (0,225 g, 56Å) como um sólido amarelo gomoso. MS(ESI)  $m/z$ : 558,5(M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,80 (s. l., 1H), 9,33 (s. l., 1H), 7,94 - 8,04 (m, 2H), 6,99 (d,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 6,01 - 5,25 (m, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 4H), 5,14 (d,  $J$  = 7,50 Hz,

2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,94 - 1,01 (m, 3H), 0,00 (s, 9H).

223J. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-17-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: Uma solução de 223I (0,210 g, 0,377 mmol) em EtOAc (20 ml) foi purgada com azoto e vácuo. Isto foi repetido 3 vezes. A seguir, óxido de platina(IV) (0,043 g, 0,188 mmol) foi adicionado e a reação foi purgada com gás H<sub>2</sub> durante vários minutos (H<sub>2</sub> preenchido em balão). A reação foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio. Após 16 h, a reação foi diluída com metanol (5 ml) e então foi filtrada através de leito de CELITE®, lavando com metanol (2x 5ml). O filtrado foi concentrado para dar 223J (0,200 g, 95Å) como um sólido branco. MS(ESI) *m/z*: 530,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,15 (s. l., 1H), 7,56 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,25 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8.50, 2,50 Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 3H), 5,29 - 5,12 (m, 1H), 3,90 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 2,45 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (s, 2H), 0,92 - 0,98 (m, 3H), 0,01 (s, 9H).

223K. N-[(10R,14S)-5-[(metoxycarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-17-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: À solução arrefecida (0 °C) de 223J (0,195 g, 0,368 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado piridina (0,045 ml, 0,552 mmol) seguido da adição gota a gota de cloroformato de metilo (0,043 ml, 0,552 mmol). Após 10 min., a reação foi deixada a aquecer até ta. Após 1 h, a reação foi diluída com DCM (30 ml) e então foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 ml), salmoura (20 ml), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar um sólido castanho gomoso. A

purificação por meio de cromatografia de fase normal proporcionou o composto do título (0,145 g, 67Å) como um sólido amarelo. MS(ESI)  $m/z$ : 588,2(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,71 (d,  $J$  = 8,53 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 8,28, 2,26 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 2,58 (t,  $J$  = 6,27 Hz, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,76 (dt,  $J$  = 6,40, 3,58 Hz, 2H), 1,52 - 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,07 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 3H), 0,99 (dt,  $J$  = 8,91, 6,59 Hz, 2H), 0,05 (s, 9H).

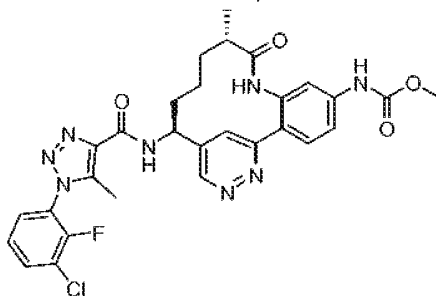
223L. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A uma solução de 223K (0,030 g, 0,051 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (1 ml, 12,98 mmol). Após 1 h, TFA adicional (0,4 ml) foi adicionado. Após 1 h, a reação foi concentrada para dar um sólido branco. Éter de petróleo (5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada. O solvente foi removido com um conta-gotas. Isto foi repetido com dietil éter (2x7 ml) e o sólido foi seco sob alto vácuo para dar o produto desejado (0,040 g, 93Å) como um sólido branco. MS(ESI)  $m/z$ : 358,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,68 (d,  $J$  = 2,01 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,53 Hz, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,63 (dd,  $J$  = 8,78, 5,77 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,81 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,34 - 1,55 (m, 2H), 1,12 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 3H).

Exemplo 223. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(18),2,4,6,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A uma solução de 223L (0,010 g, 0,028 mmol) em DMF (1,0 ml) foi adicionado Intermediário 21 (0,0071 g, 0,028 mmol), EDC (0,0085 mg, 0,042 mmol), HOBT (0,0064 mg, 0,042 mmol) e base de Hunig (0,024 ml, 0,140 mmol). A reação foi

agitada a ta durante a noite. A reação foi concentrada para dar um sólido gomoso. Purificação por meio de HPLC de fase reversa deu o composto do título (2,8 mg, 13Å) como um sólido branco pérola.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,79 - 7,79(m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,37 (t,  $J$  = 4,52 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,54 (d,  $J$  = 1,00 Hz, 3H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 3H). MS(ESI)  $m/z$ : 593,0 ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC analítica TR = 6,38 min.

#### Exemplo 224

N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



224A. N-[(3,6-dicloropiridazin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo: Uma mistura de 3,6-dicloropiridazina (0,765 g, 5,14 mmol) em água (25 ml) foi aquecida até 75 °C. Ácido 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)acético (1 g, 5,71 mmol) e formato de amônio (0,072 g, 1,142 mmol) foram adicionados. Posteriormente, Uma solução de nitrato de prata (0,194 g, 1,142 mmol) em água (1 ml) foi adicionado gota a gota ao longo de 2 min. À solução castanho escuro resultante foi adicionado gota a gota uma solução de persulfato de amônio (5,21 g, 22,83 mmol) em água (30 ml) ao longo de 25 min. Um precipitado purpura formou-se. A mistura de reação foi agitada durante um adicional de 40 min, e então arrefecida até ta. A mistura de reação foi vertida sobre gelo, basificada com amônia aq., mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. A mistura de reação foi

extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (0,3 g, 18Å) como um sólido branco pérola. MS(ESI)  $m/z$ : 278,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (s, 1H), 5,15 (s. l., 1H), 4,40 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

224B. N-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-Butilo: A uma solução arrefecida (-78 °C) de 224A (2 g, 7,19 mmol) em tetrahidrofurano (25 ml) foi adicionado TMEDA (3,2 ml, 21,20 mmol). À verde claro resultante foi adicionado gota a gota n-butillítio (1,6 M em hexano) (25,2 ml, 40,3 mmol). Após a adição, a reação foi deixada a aquecer até -40 °C ao longo de 30 min. A reação foi arrefecida até -78 °C e então brometo de alilo (2,7 ml, 31,2 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 1 h, a reação foi extinta com a adição de cloreto de amônio saturado (25 ml) e a reação foi aquecida até ta. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com HCl a 1 N (15 ml), bicarbonato de sódio saturado (15 ml), salmoura (15 ml), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (0,93 g, 41Å) como um sólido de cor de couro. MS(ESI)  $m/z$ : 318,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 - 7,76 (m, 1H), 5,85 - 5,86 (m, 1H), 5,17 (d,  $J$  = 1,00 Hz, 2H), 4,88 - 4,88 (m, 1H), 2,55 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,43 (m, 1H), 1,42 - 1,44 (m, 9H).

224C. N-[(1S)-1-[6-(2-amino-4-nitrofenil)-3-cloropiridazin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo (Enantiómero I) e 224D. N-[(1R)-1-[6-(2-amino-4-nitrofenil)-3-cloropiridazin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo (Enantiómero II): Uma mistura de 224B (0,5 g, 1,571 mmol) em tolueno (10 ml) e etanol (1 ml) foi desgaseificada utilizando gás azoto. A seguir, 2-(5,5-

dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (0,452 g, 1,807 mmol) e carbonato de sódio (0,500 g, 4,71 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi desgaseificada com azoto durante 10 min. Então, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,082 g, 0,071 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até 100 °C. Após 16 h, a reação foi arrefecida até ta e filtrada através de um plugue de CELITE®. O filtrado foi lavado com água, salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado, e concentrado. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (0,2 g, 30Å) como um sólido amarelo pálido. Os enântiômeros foram separado por meio de HPLC quiral utilizando QUIRALCEL® OJ-H para dar 224C (Enântiômero I) como um sólido amarelo pálido e 224D (Enântiômero II) como sólido amarelo pálido. 224C (Enântiômero I): (ESI)  $m/z$ : 420,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,54 (dd,  $J$  = 8,73, 2,31 Hz, 1H), 5,83 - 5,95 (m, 1H), 5,14 - 5,20 (m, 2H), 5,01 (s 1, 1H), 2,41 - 2,71 (m, 2H), 1,39 - 1,49 (m, 9H).  $[\alpha]^{20}_D$  = -62 (c 0,1, MeOH). 224D (Enântiômero II): MS(ESI)  $m/z$ : 420,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (dd,  $J$  = 8,69, 2,36 Hz, 1H), 5,81 - 5,95 (m, 1H), 5,14 - 5,20 (m, 2H), 4,96 - 5,06 (m, 1H), 2,14 - 2,43 (m, 2H), 1,39 - 1,50 (m, 9H).  $[\alpha]^{20}_D$  = 78,4 (c 0,1, MeOH).

224E. N-[(1S)-1-{3-cloro-6-[2-(2-metilbut-3-enamido)-4-nitrofenil]piridazin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução arrefecida (0 °C) de 224C (0,1 g, 0,238 mmol) em diclorometano (1 ml) e piridina (0,058 ml, 0,715 mmol) foi adicionado o Intermediário 48 (0,031 g, 0,262 mmol). A reação foi deixada a aquecer até ta. Após 35 min., a reação foi concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (0,1g, 84Å) como um semissólido amarelo pálido. MS(ESI)  $m/z$ : 502,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

10,63-10,64 (d,  $J = 6,03$  Hz, 1H), 8,93 -8,95 (m, 1H), 8,17 - 8,19 (m, 2H), 7,92 - 7,93 (m, 1H), 7,70 - 7,71 (m, 1H), 5,87 - 5,91 (m, 2H), 5,13 - 5,20 (m, 4H), 4,99 - 5,11 (m, 1H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,49 (m, 1H), 1,72 -1,79 (m, 1H), 1,36 - 1,51 (m, 9H), 1,27 (d,  $J = 6,73$  Hz, 3 H).

224F. N-[(1S)-1-{6-[4-amino-2-(2-metilbut-3-enamido)fenil]-3-cloropiridazin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: Uma mistura de 224E (0,24 g, 0,478 mmol) em ácido acético (5 ml) e água (1,667 ml) foi aquecido até 70 °C sob N<sub>2</sub>. A seguir, ferro sob a forma de pó fino (0,134 g, 2,391 mmol) foi adicionado. Após 30 min, a reação foi arrefecida até ta e filtrada através de CELITE®. O filtrado foi neutralizado com solução a 10% de NaOH. A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi lavado com dietil éter (2 x 5ml) e seco para dar o produto desejado (0,19 g, 84%) como um sólido rosa pálido. Este material foi utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional. MS(ESI)  $m/z$ : 502,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,61-11,63 (d,  $J = 7,21$  Hz, 1H), 8,07-8,32 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 6,46 - 6,48 (m, 1H), 5,80 - 5,88 (m, 4H), 5,20 - 5,24 (m, 1H), 5,12 - 5,14 (m, 3H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,49 (m, 1H), 1,72 -1,79 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (m, 3H).

224G. N-[(1S)-1-(3-cloro-6-{4-[(metoxycarbonil)amino]-2-(2-metilbut-3-enamido)fenil}piridazin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A uma solução arrefecida (-60 °C) de 224F (0,06 g, 0,127 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado piridina (0,011 ml, 0,140 mmol). A seguir, uma solução de cloroformato de metilo (9,85  $\mu$ l, 0,127 mmol) em DCM foi adicionado gota a gota. Após 30 min, a reação foi diluída com DCM e lavada com bicarbonato de sódio

saturado, salmoura, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, e concentrada. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu o produto desejado (0,021g, 31 Å) como um sólido rosa pálido. MS(ESI)  $m/z$ : 530,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,83-10,84 (d,  $J$  = 7,21 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 - 7,71 (m, 1H), 7,61 - 7,63 (dd,  $J$  = 8,28, 6,90 Hz, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 5,77 - 5,92 (m, 2H), 5,12 - 5,20 (m, 4H), 4,92 - 5,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 - 3,18 (m, 1H), 2,45 - 2,50 (m, 2H), 1,72 - 1,79 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 3 H).

224H. N-[(11E, 14S)-14-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-16-cloro-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-

1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: Uma solução de 224G (0,1 g, 0,189 mmol) em 1,2-dicloroetano (40 ml) foi desgaseificada com argon durante 25 min. A seguir, Grubbs II (0,064 g, 0,075 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 120 °C sob condições de micro-ondas durante 30 min. A mistura de reação foi filtrada através de CELITE®, e o filtrado foi lavado com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seco em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado. A purificação por meio de cromatografia de fase normal deu 224H (0,02g, 22Å) como um sólido branco pérola. MS (ESI)  $m/z$ : 501,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,98 (s, 1 H), 7,9 - 8,01 (m, 2 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,34 - 7,4 (m, 2 H), 5,82 - 5,93 (m, 1 H), 5,68 - 5,79 (m, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 2,38 - 0,63 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H), 0,90 - 0,97 (m, 3H).

224I. N-[(10S,14S)-14-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13,3.1,02,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Uma mistura de 224H (0,025 g, 0,050 mmol) e formato de amônio (0,001 mg, 0,025 mmol) em metanol (10 ml) foi purgada com

N<sub>2</sub> durante 10 min. A seguir, PdÀC (0,042 g, 0,398 mmol) foi adicionado à reação. Após 16 h, a reação foi filtrada através de CELITE® e o filtrado foi concentrado. O material bruto foi lavado com dietil éter (2x5 ml) e seco para dar o produto desejado (0,019 g, 81Å) como um sólido preto. MS (ESI) m/z: 470,2 (M+H)<sup>+</sup>.

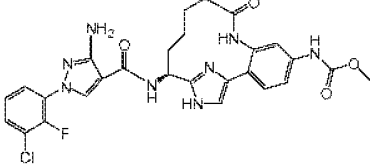
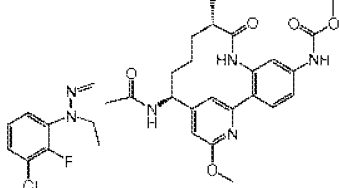
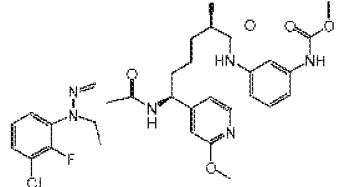
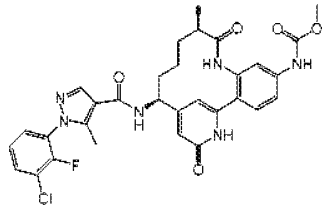
224J. N-[(10S,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A uma solução arrefecida (0 °C) de 224I (0,027 g, 0,058 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado TFA (0,250 ml, 3,24 mmol). A reação foi deixada a aquecer até ta. Após 2 h, a reação foi concentrada. O material bruto foi lavada com dietil éter (2x3 ml), acetato de etilo (2x5 ml), DCM (5x15 ml) e seco para dar o produto desejado (0,018 g, 52Å) como um sólido castanho avermelhado. MS(ESI) m/z: 370,6 (M+H)<sup>+</sup>.

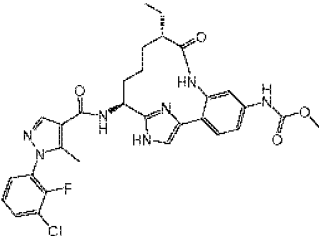
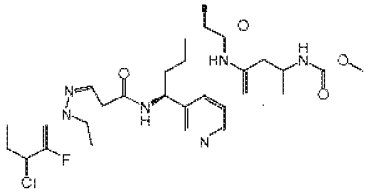
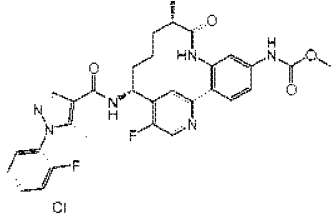
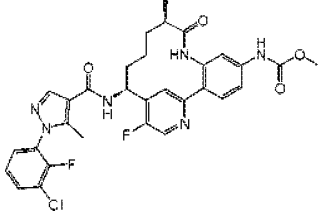
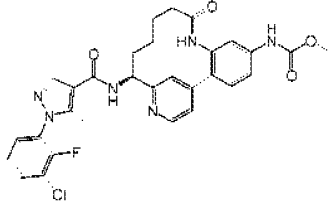
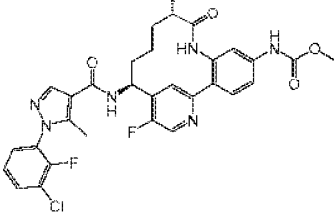
Exemplo 224. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A uma solução de 224J (0,018 g, 0,049 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado Intermediário 21 (0,012 g, 0,049 mmol), HOBT (0,011 g, 0,073 mmol), EDC (0,014 g, 0,073 mmol), e DIPEA (0,043 ml, 0,244 mmol). A mistura de reação foi agitada à ta durante a noite. A reação foi concentrada para dar um sólido gomoso. Purificação por meio de HPLC de fase reversa proporcionou o produto desejado (3,5 mg, 12Å) como um sólido branco pérola. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,96 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 9,35 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 9,23 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 (ddd, J = 8,28, 6,90, 1,63 Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,99 - 5,11 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (dd, J = 15,56, 7,53 Hz, 1 H), 1,89 - 2,04 (m, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 1 H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,30 - 1,43 (m, 2 H),

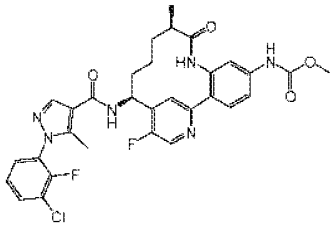
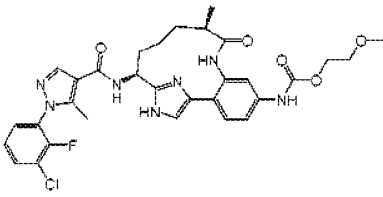
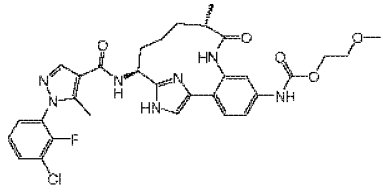
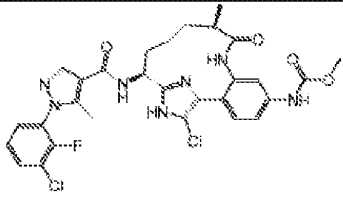
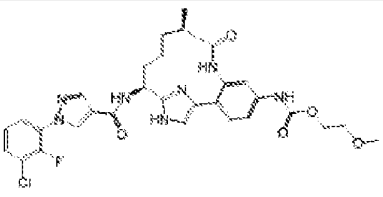
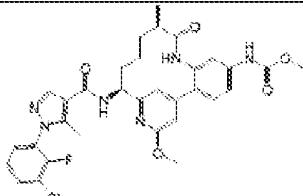
1,13 (d,  $J = 7,03$  Hz, 3 H). MS(ESI)  $m/z$ : 607,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica TR = 8,40 min (Método A).

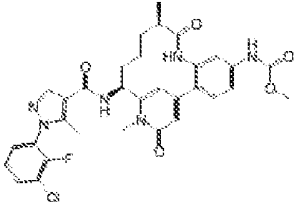
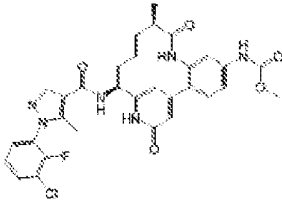
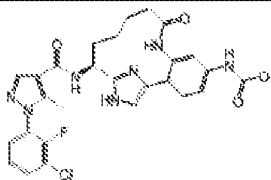
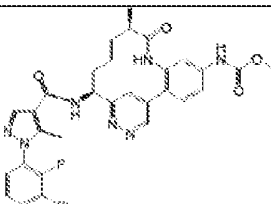
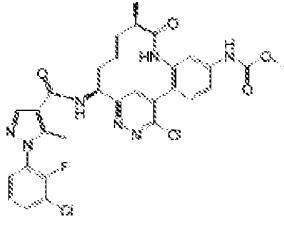
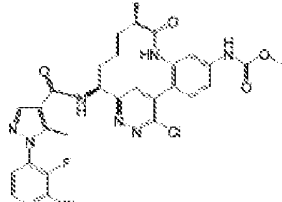
Os seguintes Exemplos no Quadro 12 foram preparados utilizando ácidos de acoplamento com aminas. Os ácidos utilizados são como indicados no quadro abaixo na secção de Intermediário. Vários reagentes de acoplamento poderiam ser utilizados diferentes dos descritos no Exemplo 34 como BOP, PyBop, EDCÂHOBT, HATU ou T<sub>3</sub>P. A desproteção de Boc e SEM foi conseguida quando necessário.

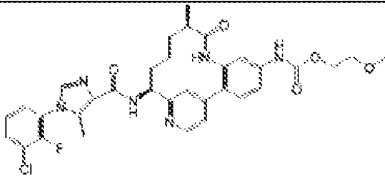
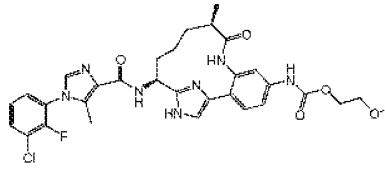
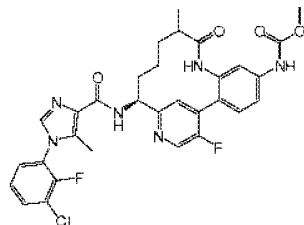
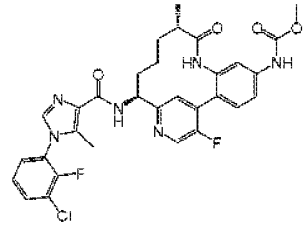
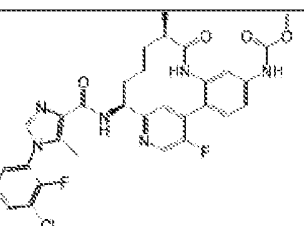
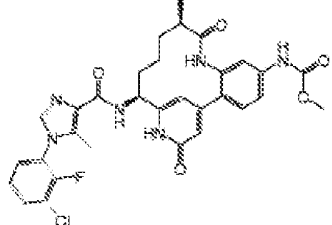
Quadro 12

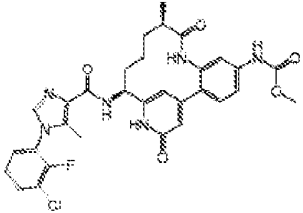
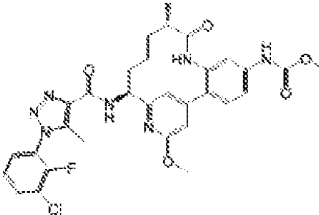
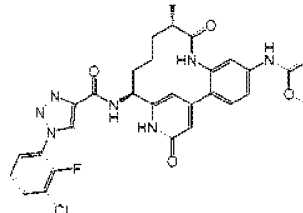
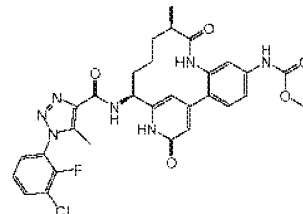
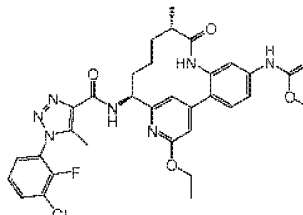
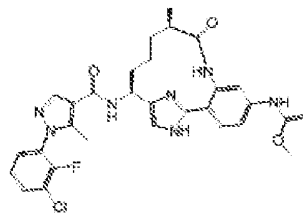
| N.º de exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H         | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 225            | Homoquiral     |   | 581,24,63 D |                   |
| 226            | Homoquiral     |  | 635,68,42 A |                   |
| 227            | Homoquiral     |  | 635,68,22 A |                   |
| 228            | Homoquiral     |  | 621,67,10 A |                   |

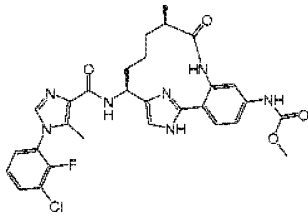
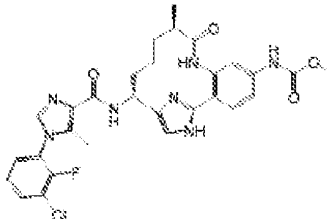
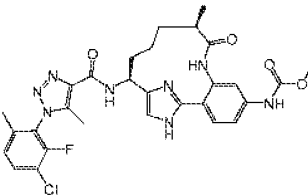
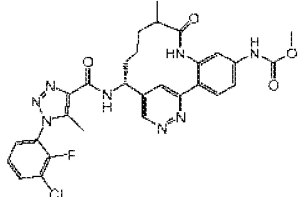
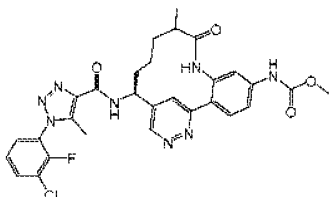
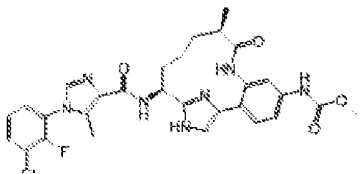
| N.º de exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 229            | Homoquiral     |    | 608,3 | 6,00 A            |
| 230            | Homoquiral     |    | 606,3 | 6,13 A            |
| 232            | Homoquiral     |   | 623,0 | 8,15 A            |
| 233            | Homoquiral     |  | 623,0 | 8,02 A            |
| 234            | Homoquiral     |  | 591,0 | 5,91 A            |
| 235            | Homoquiral     |  | 622,9 | 8,66 A            |

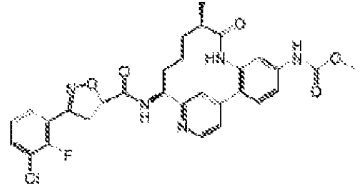
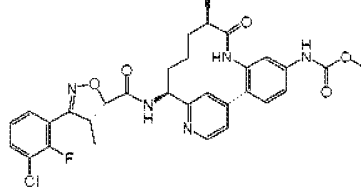
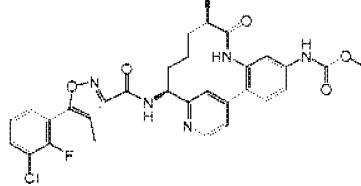
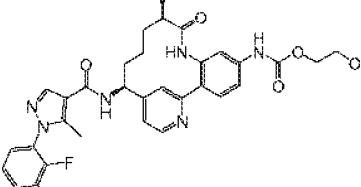
| N.º de exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 236            | Homoquiral     |    | 622,9 | 8,79 A            |
| 237            | Homoquiral     |    | 638,3 | 5,95 A            |
| 238            | Homoquiral     |   | 638,3 | 6,00 A            |
| 239            | Homoquiral     |  | 628,2 | 7,54 A            |
| 240            | Homoquiral     |  | 624,3 | 6,70 A            |
| 241            | Homoquiral     |  | 634,9 | 6,85 A            |

| N.º de<br>exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 242               | Homoquiral     |    | 635,0 | 6,25 B            |
| 243               | Homoquiral     |    | 621,1 | 4,99 A            |
| 245               | Homoquiral     |   | 579,9 | 5,24 A            |
| 246               | Homoquiral     |  | 606,3 | 8,15 A            |
| 247               | Homoquiral     |  | 640,2 | 9,86 A            |
| 248               | Homoquiral     |  | 640,3 | 9,70 A            |

| N.º de exemplo | Estereoquímica            | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 251            | Homoquiral                |    | 649,3 | 5,20 D            |
| 252            | Homoquiral                |    | 638,1 | 5,06 E            |
| 253            | Mistura de diastereómeros |   | 623,2 | 7,50 A            |
| 254            | Homoquiral                |  | 623,1 | 7,50 A            |
| 255            | Homoquiral                |  | 623,1 | 7,50 A            |
| 256            | Homoquiral                |  | 621,0 | 4,91 A            |

| N.º de<br>exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 257               | Homoquiral     |    | 635,1 | 5,19 A            |
| 258               | Homoquiral     |    | 635,9 | 7,25 A            |
| 259               | Homoquiral     |   | 622,0 | 6,20 B            |
| 260               | Homoquiral     |  | 622,0 | 6,22 B            |
| 261               | Homoquiral     |  | 650,2 | 3,59 B            |
| 262               | Homoquiral     |  | 594,2 | 5,75 A            |

| N.° de exemplo | Estereoquímica | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 263            | Homoquiral     |    | 593,8 | 6,31 A            |
| 264            | Homoquiral     |    | 592,0 | 6,24 A            |
| 265            | Homoquiral     |   | 609,4 | 6,96 A            |
| 266            | Homoquiral     |  | 605,0 | 8,47 A            |
| 267            | Homoquiral     |  | 605,0 | 8,40 A            |
| 277            | Homoquiral     |  | 594,1 | 5,02 D            |

| N.º de exemplo | Estereoquímica            | Estrutura                                                                            | M+H   | TA, min<br>Método |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| 278            | Mistura de diastereómeros |    | 594,2 | 5,94<br>6,05 D    |
| 279            | Homoquiral                |    | 606,2 | 9,27 A            |
| 280            | Homoquiral                |   | 606,1 | 7,19 A            |
| 281            | Homoquiral                |  |       |                   |

**DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.*

**Documentos de patente referidos na descrição**

- WO 2007076431 A [0004]
- WO 2011100401 A [0005]
- US 20040180855A1 [0154]
- WO 9857951 A [0229]
- WO 03026652 A [0229]
- WO 01047919 A [0229]
- WO 00076970 A [0229]
- WO 9837075 A [0233]
- WO 02044145 A [0233]
- EP 028489 A [0234]
- WO 2008050244 A [0342]
- WO 2006047516 A [0360]
- WO 11100401 A [0577]

**Documentos de não patente citados na descrição**

- GAILANI, D. *et al.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, vol. 27, 2507-2513 [0003]
- HOFFINAN, M. *Blood Reviews*, 2003, vol. 17, S1-S5 [0003]
- IUPAC Recommendations. *Pure and Applied Chemistry*, 1996, vol. 68, 2193-2222 [0107]
- Hawley's Condensed Chemical Dictionary. John Wiley & Sons, 1997 [0120]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1990 [0139]
- Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 853 [0146]

- HIRSH, J. et al. *Blood*, 2005, vol. 105, 453-463  
[0150]
- SHARIAT-MADAR et al. *Blood*, 2006, vol. 108, 192-199  
[0151]
- Contact Activation Pathway. COLEMAN, R. Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 103-122  
[0151] [0158]
- SCHMAIER, A.H. Contact Activation. *Thrombosis and Hemorrhage*, 1998, 105-128 [0151]
- RENNE et al. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 202, 271-281  
[0151]
- KLEINSCHMITZ et al. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203, 513-518  
[0151]
- GALIANI, D. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2000, vol. 10, 198-204 [0152]
- BOUMA, B.N. et al. *Thromb. Res.*, 2001, vol. 101, 329-354  
[0153]
- ROSEN et al. *Thromb. Haemost.*, 2002, vol. 87, 774-777  
[0154]
- WANG et al. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3, 695-702  
[0154]
- CHAN et al. *Amer. J. Pathology*, 2001, vol. 158, 469-479  
[0154]
- GRUBER et al. *Blood*, 2003, vol. 102.953-955 [0154]
- GAILANI, D. *Frontiers in Bioscience*, 2001, vol. 6, 201-207 [0156]
- GAILANI, D. et al. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1997, vol. 8, 134-144 [0156]
- MINNEMA, M.C. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, vol. 20, 2489-2493 [0157]
- MURAKAMI, T. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, vol. 15, 1107-1113 [0157]
- MEIJERS, J.C.M. et al. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, 696-701 [0157]
- SCHMAIER A.H. Contact Activation. *Thrombosis and*

- Hemorrhage*, 1998, 105-128 [0158]
- Screening Tests of Hemostasis. **GOODNIGHT, S.H. et al.** Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide. McGraw-Hill, 2001, 41-51 [0159]
  - **WONG P.C. et al.** *American Heart Association Scientific Sessions*, 12 de novembro de 2006 [0161]
  - **SCHUMACHER, W. et al.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, vol. 3, 1228 [0161]
  - **SCHUMACHER, W.A. et al.** *European Journal of Pharmacology*, 2007, 167-174 [0161]
  - **LEVITAN, N. et al.** *Medicine (Baltimore)*, 1999, vol. 78 (5), 285-291 [0178]
  - **LEVINE M. et al.** *N. Engl. J. Med.*, 1996, vol. 334 (11), 677-681 [0178]
  - **BLOM, J.W. et al.** *JAMA*, 2005, vol. 293 (6), 715-722 [0178]
  - **MISMETTI, P. et al.** *British Journal of Surgery*, 2001, vol. 88, 913-930 [0179]
  - **WONG et al.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, vol. 295, 212-218 [0196]
  - **WONG, P.C. et al.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, vol. 292, 351-357 [0197]
  - Remington's Pharmaceutical Sciences. 1990 [0202]
  - **MAFFRAND, J.P. et al.** *Heterocycles*, 1981, vol. 16 (1), 35-37 [0244]
  - **GREENE et al.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, 2006 [0247]
  - **SREEDHAR.** *Synthesis*, 2008, vol. 5, 795 [0252]
  - **GOMEZ-SANCHEZ.** *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, vol. 24, 1757 [0252]
  - **CONTOUR-GALCERA et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, vol. 11 (5), 741-745 [0254]
  - *Tetrahedron Letters*, 2003, vol. 44, 1379 [0254]
  - **LOVELY.** *Tetrahedron Letters*, 2003, vol. 44, 1379 [0255]
- [0260]

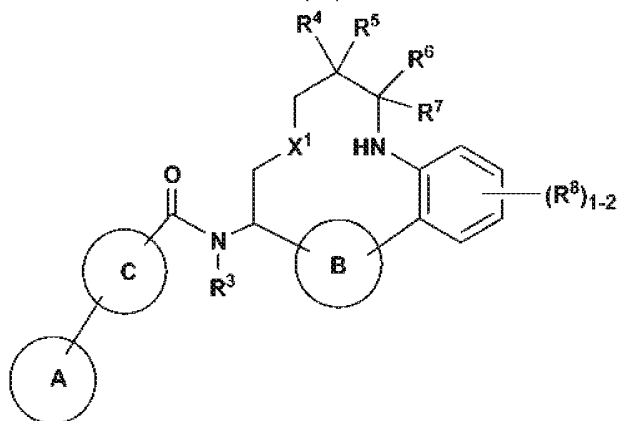
- NEGI. *Synthesis*, 1996, vol. 991 [0260] [0437]
- ELLMAN, J. *J. Org. Chem*, 1999, vol. 64, 1278 [0260]
- KUDUK. *Tetrahedron Letters*, 2004, vol. 45, 6641 [0260]
- XU, M-H. *Organic Letters*, 2008, vol. 10 (6), 1259 [0260]
- KROEHNKE, F. *Synthesis*, 1976, vol. 1 [0263] Pyridine and Its Derivatives. ABRAMOVITCH, R.A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. John Wiley & Sons, 1974, vol. 14 [0263]
- Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pergamon Press, 1984, vol. 2, 165-524 [0263]
- Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pergamon Press, 1996, vol. 5, 1-300 [0263]
- ISHIYAMA, T. et al. *J. Org. Chem*, 1995, vol. 60 (23), 7508-7510 [0264]
- MURATA et al. *J. Org. Chem*, 1997, vol. 62 (19), 6458-6459 [0264]
- MIYAURA, N. et al. *Chem. Rev*, 1995, vol. 95, 2457 [0264]
- TSUJI, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 2000 [0265]
- TSUJI, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1996 [0265]
- DOMAGALA. *Tetrahedron Lett*, vol. 21, 4997-5000 [0266]
- COWDEN. *Org. Lett.*, 2003, vol. 5, 4497-4499 [0267]
- *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, vol. 267 [0278]
- *J. Heterocyclic Chem.*, 2003, vol. 773 [0279]
- *J. Med. Chem*, 1987, vol. 30, 400-405 [0301]
- *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, 4011-4017 [0303]
- *J. Med. Chem*, 2002, vol. 45, 2127-2130 [0323]
- SREEDHAR, B. *Synthesis*, 2008, vol. 795 [0348]
- GOMEZ-SANCHEZ, A. et al. *Anales De Quimica*, 1985, vol. 81 (2), 139 [0349]
- GOMEZ-SANCHEZ, A. et al. *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, vol. 24, 1757 [0350]
- HEROLD, P. et al. *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, 6497-6499

[0353]

- *Can. J. Chem.*, 1959, vol. 37, 118-119 [0363]
- *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, vol. 42, 1167 [0370]
- **DEPREZ-POULAIN, R. et al.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 46, 3867 [0398]
- **LIU, G. et al.** *J. Org. Chem.*, 1999, vol. 64, 1278 [0437]

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula (I):



(I)

ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:

o anel A é selecionado a partir de arilo e um heterociclo de 5 a 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NH, N(C<sub>1-4</sub> alquil), S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito arilo e heterociclo são opcionalmente substituídos com R<sup>1</sup>;

o anel B é um heterociclo de 5 a 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NH, S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito heterociclo é opcionalmente substituído com grupo R<sup>10</sup>;

o anel C é um heterociclo de 4 a 5 membros que compreende: átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de N, NR<sup>9</sup>, S(O)<sub>p</sub>, e O, em que o dito heterociclo é opcionalmente substituído com R<sup>2</sup>;

X<sup>1</sup> é selecionado a partir de C<sub>1-4</sub> alquilenos, e C<sub>2-4</sub> alquenilenos; opcionalmente um ou mais átomos de carbono do dito alquilenos e alquenilenos podem ser substituídos por O, S(O)<sub>p</sub>, NH, e N(C<sub>1-4</sub> alquil);

R<sup>1</sup> é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H, halogênio, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, OH, OMe, e CN;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir de H, =O, OH, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, halogênio, e C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente substituído com

OH;

R<sup>3</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;  
alternativamente, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, juntamente com os átomos ao  
quais estão direta ou indiretamente unidos, formam um  
anel em que o dito anel é opcionalmente substituído com  
=O;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, hidroxilo, e  
C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sup>6</sup> é selecionado a partir de H, halogéneo, C(O)OH, e  
C(O)O(C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>7</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, e CF<sub>3</sub>;

alternativamente, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> juntamente são =O;

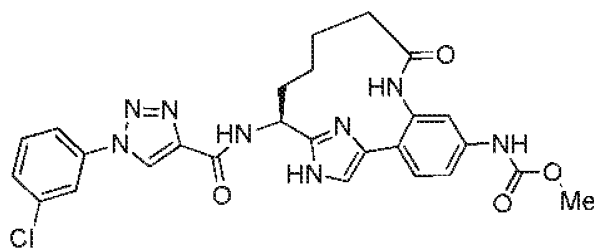
R<sup>8</sup> é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a  
partir de H, halogéneo, NHC(O)O-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, O-  
C<sub>1-4</sub> alquilo; CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquil), -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquil), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquil),  
NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO(C<sub>1-4</sub> alquil), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-4</sub>  
alquil), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-4</sub> alquil), NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>1-4</sub>  
alquil)O(C<sub>1-4</sub> alquil), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -  
CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquil), -NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub> alquil), -NHC(O)N(C<sub>1-4</sub>  
alquil)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub> alquil)N[heterociclo de 5 a 6  
membros]], -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquil), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub> alquil),  
-CON(C<sub>1-4</sub> alquil)<sub>2</sub>, e -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

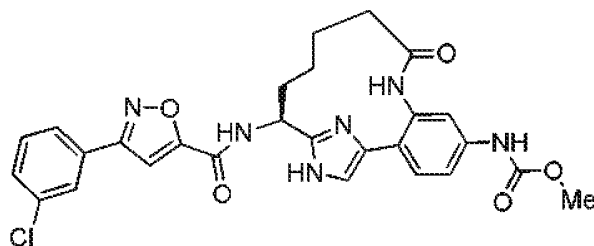
R<sup>10</sup> é, independentemente em cada ocorrência, selecionado  
a partir de H, halogéneo, CN, =O, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>  
cicloalquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>  
alquil), e CONH; e

p é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a  
partir de 0, 1, e 2;

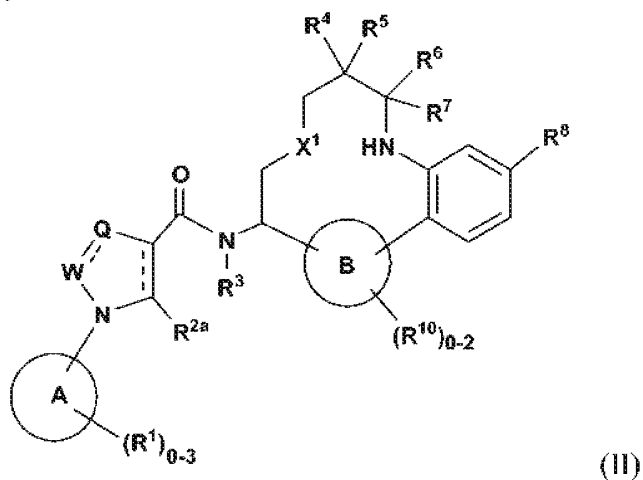
desde que os seguintes compostos sejam excluídos



e



2. O composto de acordo com a reivindicação 1 tendo fórmula (II):



ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:

o anel A é selecionado a partir de arilo e um heterociclo de 6 membros que compreende: átomos de carbono e 1-3 heteroátomos selecionados a partir de N, NH, e N(C<sub>1-4</sub> alquil);

o anel B é selecionado a partir de imidazol, piridina, piridona, e piridazina;

X<sup>1</sup> é selecionado a partir de CH<sub>2</sub> e CH=CH;

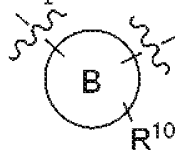
W e Q são cada um independentemente selecionados a partir

de N,  $\text{NR}^9$ ,  $\text{CR}^2$ , e  $\text{CHR}^2$ ; e

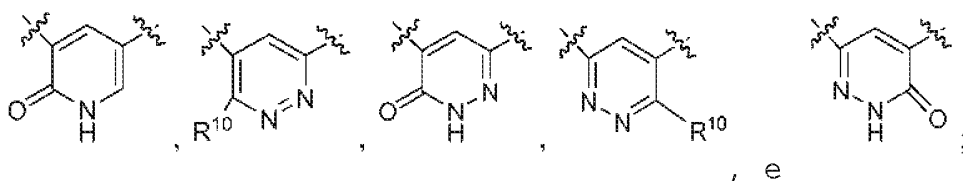
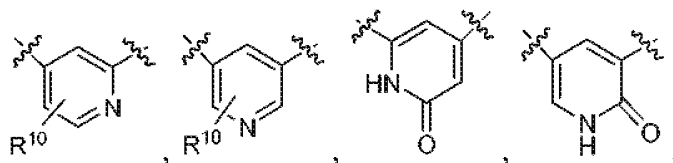
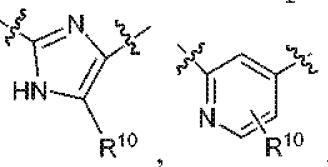
$\text{R}^{2a}$  é selecionado a partir de H,  $\text{NH}_2$ , e  $\text{C}_{1-4}$  alquilo.

3. O composto de acordo com a reivindicação 2, ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:

o anel A é selecionado a partir de fenilo e piperidina;



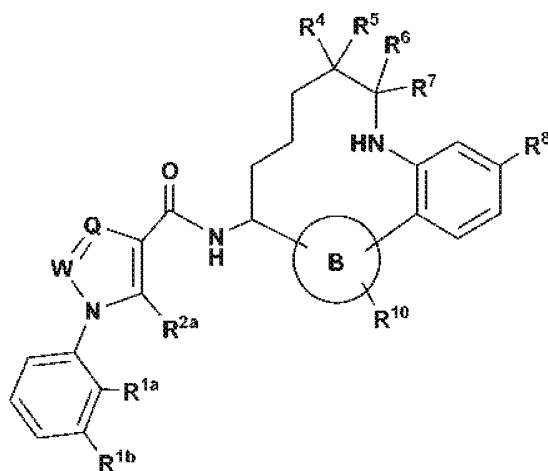
é selecionado independentemente a partir de



e

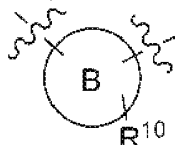
$\text{R}^{10}$  é selecionado a partir de H, halogéneo, e CN.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 3 tendo fórmula (III):

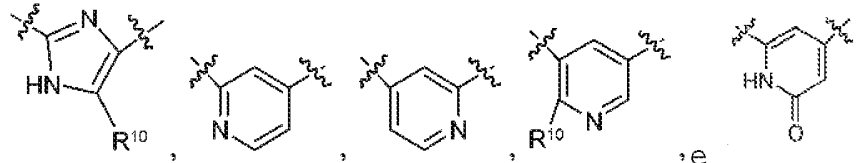


(III)

ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:



é selecionado independentemente a partir de



W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N e CR<sup>2</sup>;

R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de H e halogênio;

R<sup>2</sup> é independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente substituído com OH;

R<sup>2a</sup> é selecionado a partir de H, NH<sub>2</sub>, e Me;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de H e C<sub>1-4</sub> alquilo;

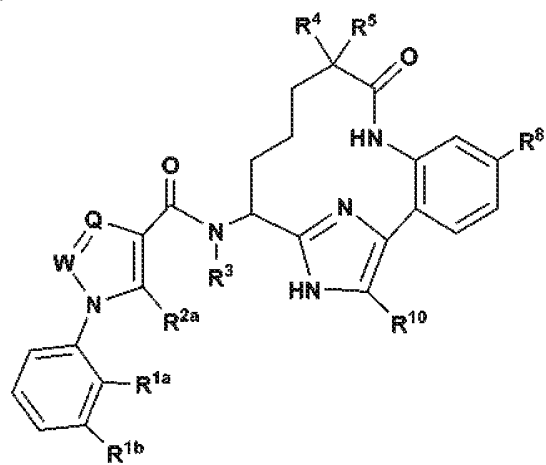
R<sup>6</sup> é independentemente selecionado a partir de H, C(O)OH, e C(O)O(C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>7</sup> é selecionado a partir de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, e CF<sub>3</sub>;

alternativamente, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> juntamente são =O; e

R<sup>10</sup> é selecionado a partir de H, halogênio e CN.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4 tendo fórmula (IV):



ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:

W e Q são cada um independentemente selecionados a partir de N e CH;

R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de H, F, e Cl;

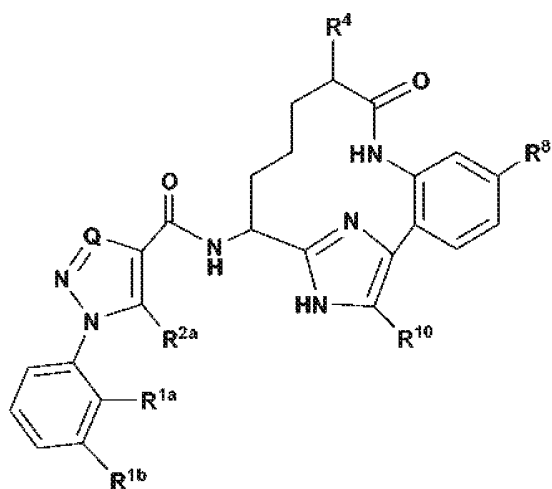
R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, e butilo;

R<sup>5</sup> é H;

R<sup>8</sup> é NHC(O)O-C<sub>1-4</sub> alquilo; e

R<sup>10</sup> é selecionado a partir de H e CN.

6. O composto de acordo com a reivindicação 5 tendo fórmula (V):



(V)

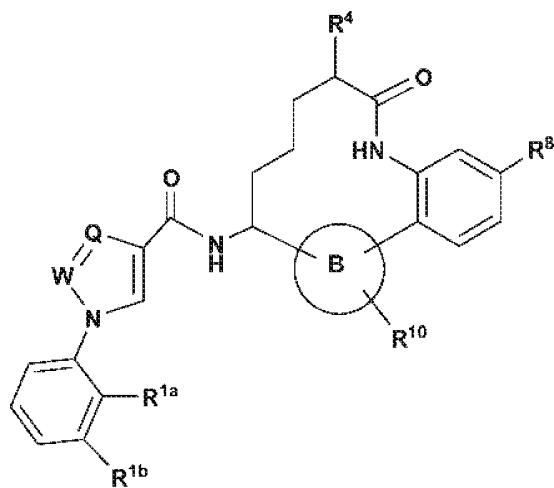
ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:

R<sup>1a</sup> é selecionado a partir de H e F;

R<sup>1b</sup> é Cl; e

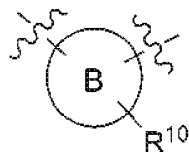
R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, etilo, e isopropilo.

7. O composto de acordo com a reivindicação 4 tendo fórmula (VI):

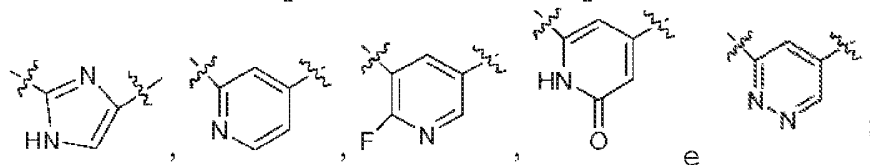


(VI)

ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, um solvato do mesmo, em que:



é selecionado independentemente a partir de



W é selecionado a partir de N e CH;

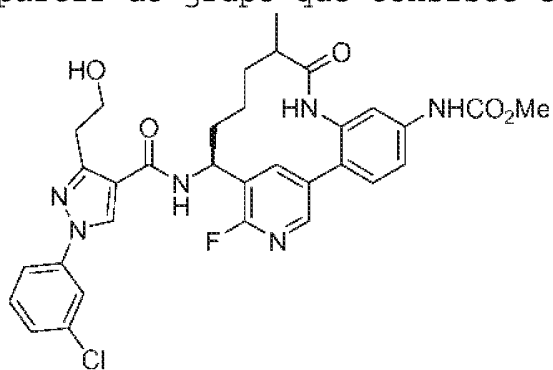
Q é selecionado a partir de N e CH;

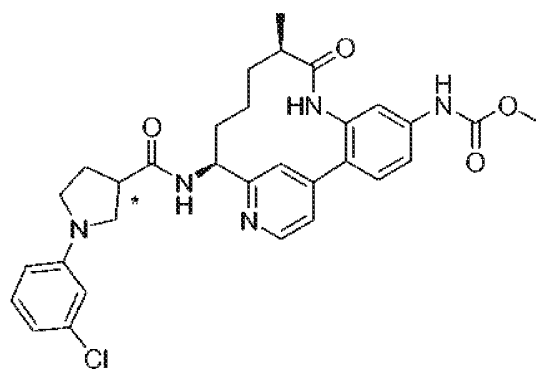
R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são cada um independentemente selecionados a partir de F e Cl;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir de H, metilo, e etilo; e

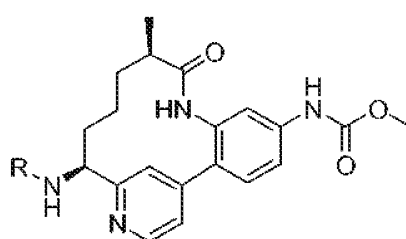
R<sup>8</sup> é NHC(O)OMe.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir do grupo que consiste em:

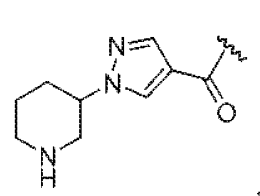
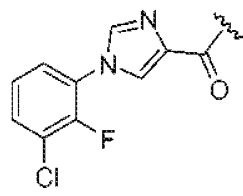
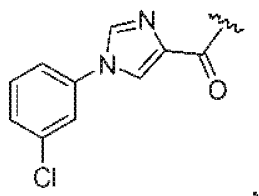
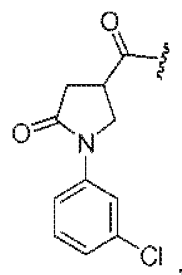
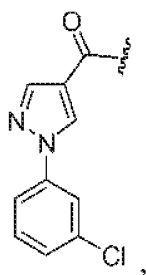
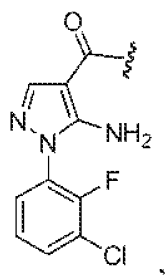
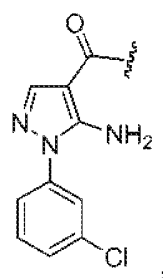
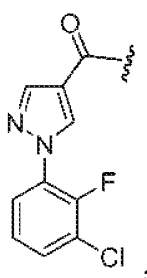
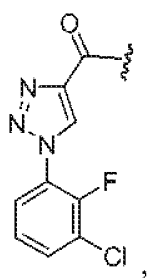


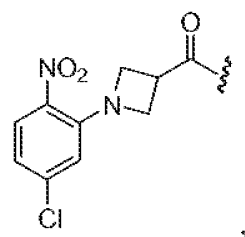
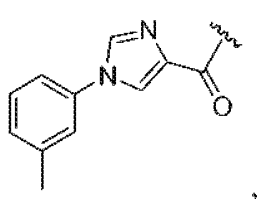
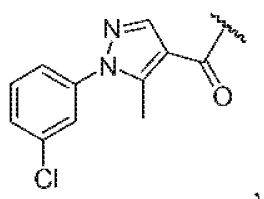
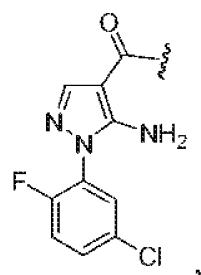
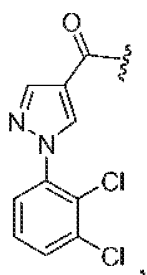
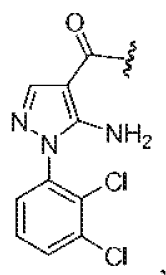


;

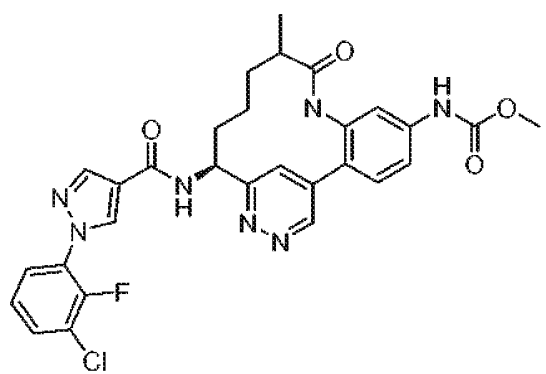
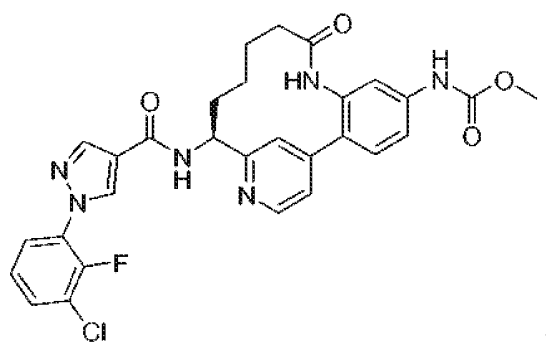
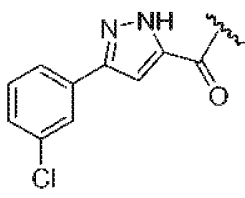


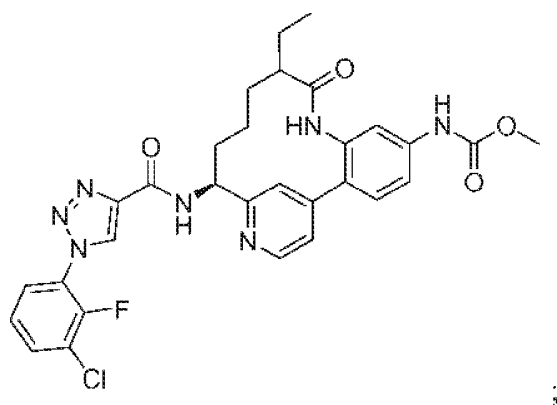
em que R é



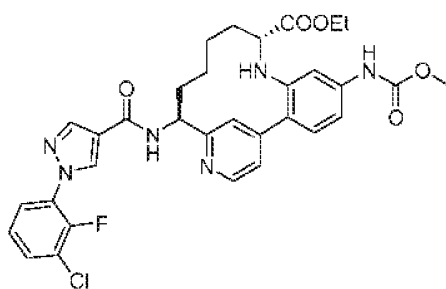


ou

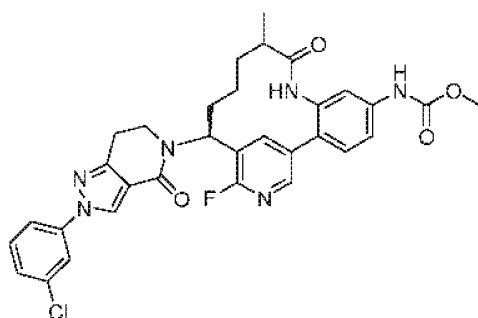




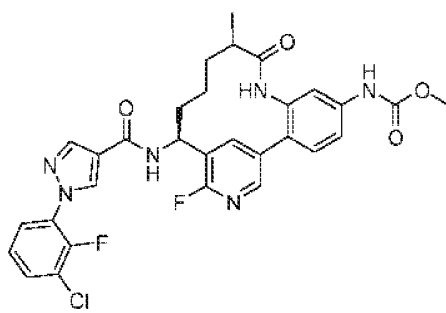
;



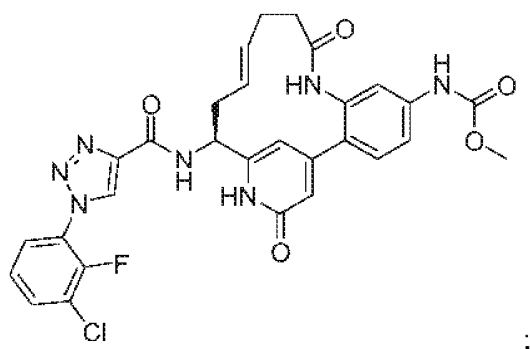
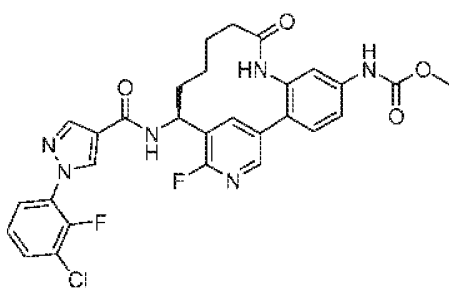
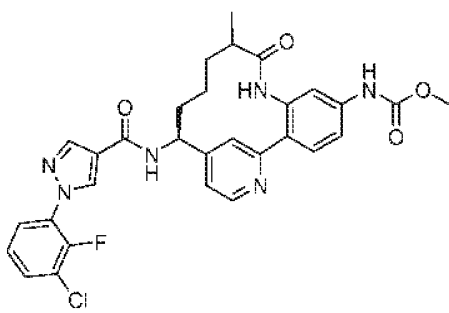
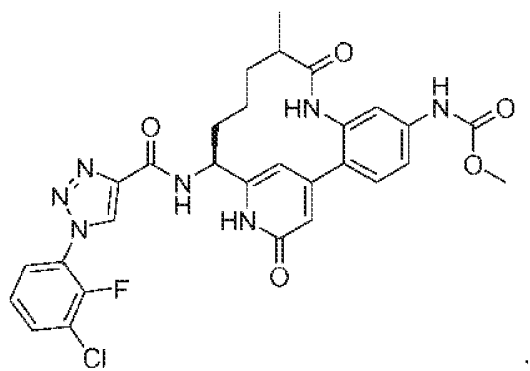
;

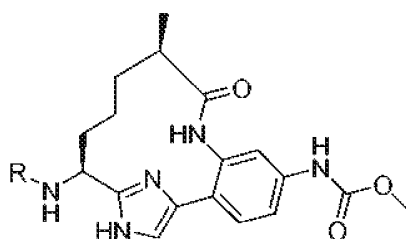
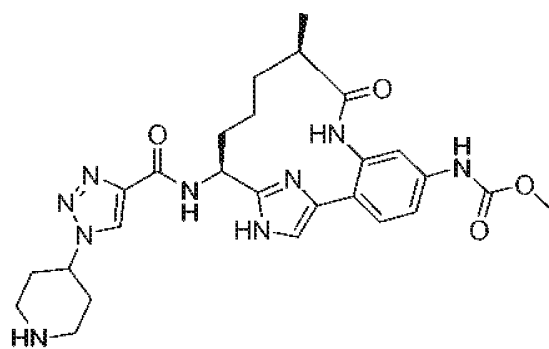


;

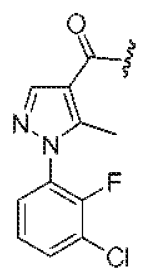
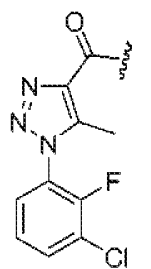
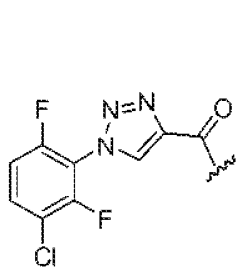
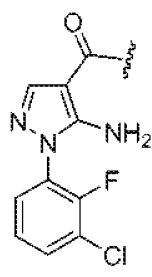
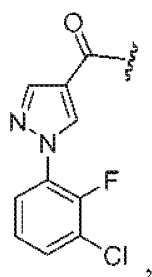
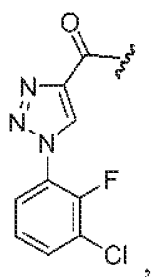


;

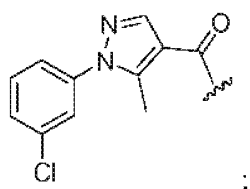


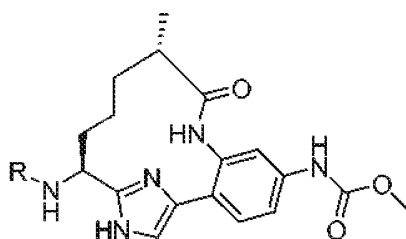


em que R é

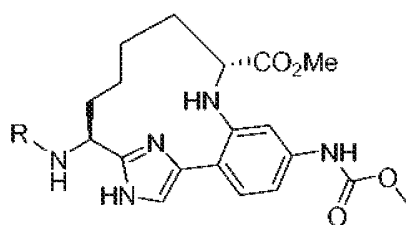
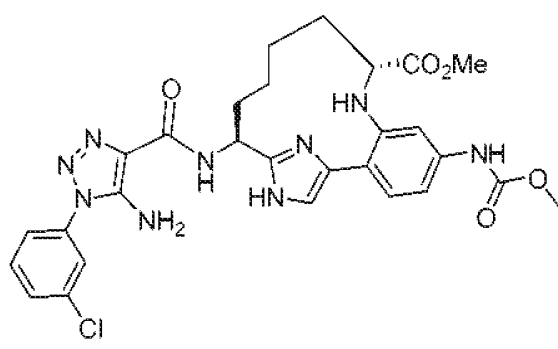
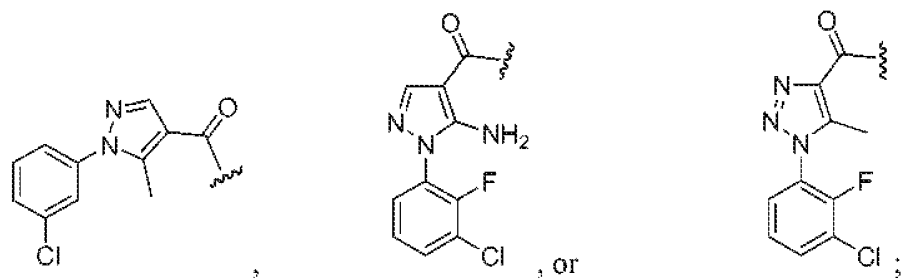


ou

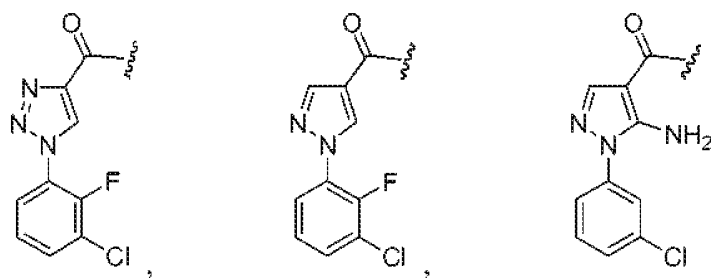


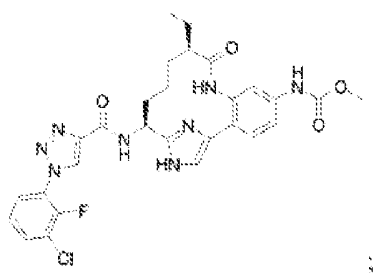
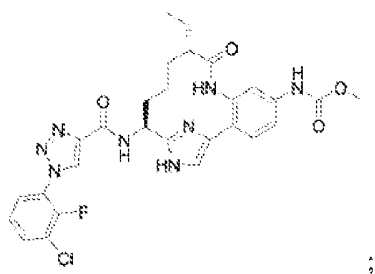
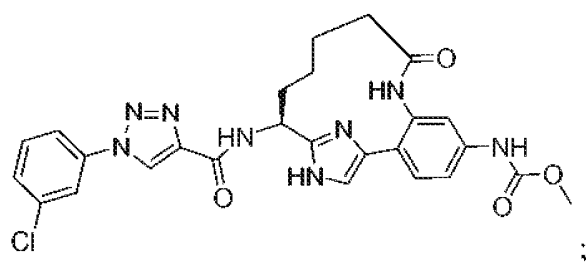
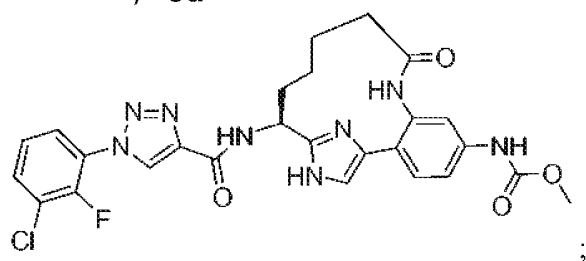
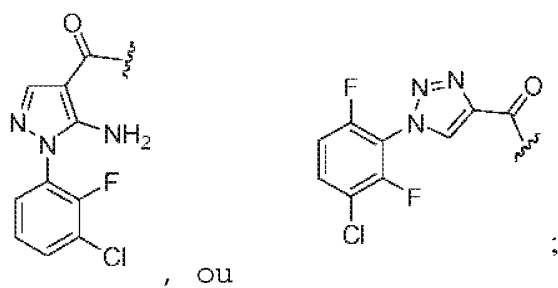


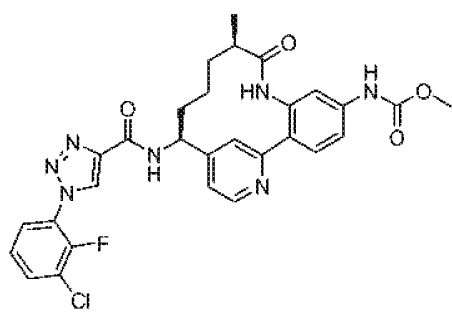
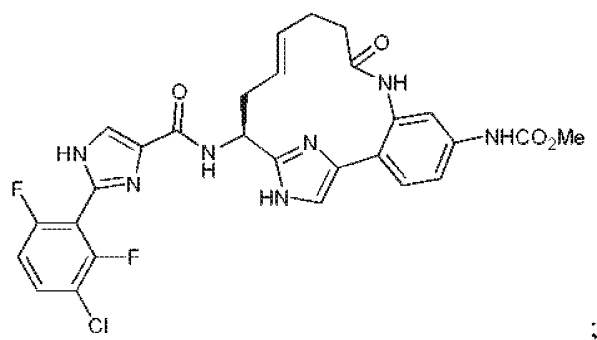
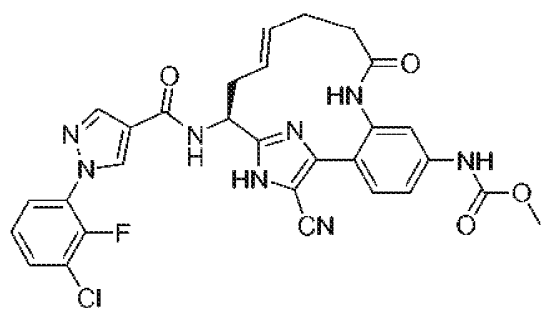
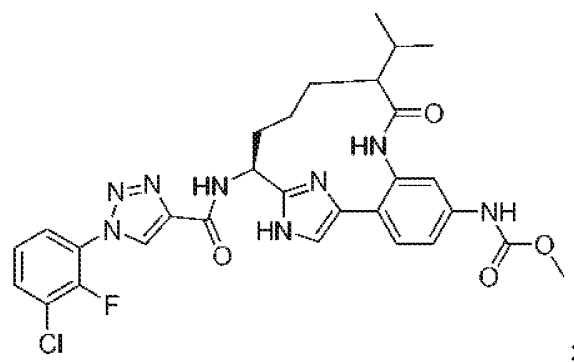
em que R é

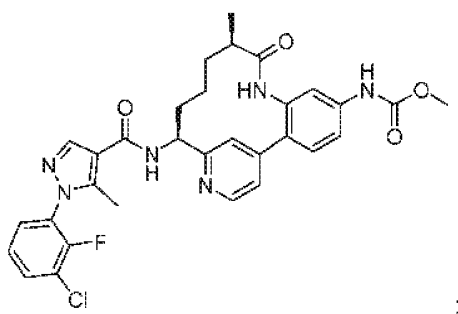
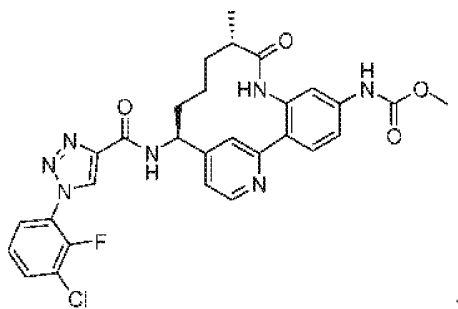


em que R é

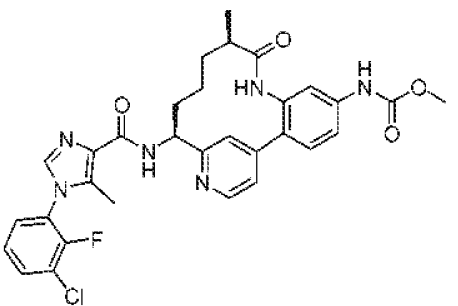








e



9. Uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para utilização em terapêutica.

11. Uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacêuticamente

aceitável do mesmo, para utilização no tratamento e/ou na profilaxia de um distúrbio tromboembólico.

12. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um estereoisómero, um tautómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização de acordo com a reivindicação 11, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas câmaras do coração ou na circulação periférica.

13. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um estereoisómero, um tautómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado a partir de angina instável, uma síndrome coronária aguda, fibrilação auricular, enfarte do miocárdio, ataque isquémico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose venosa profunda, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos nos quais o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose.