



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

(21) BR 112020019822-6 A2



(22) Data do Depósito: 01/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 16/03/2021

(54) Título: PROFÁRMACOS DE ANTAGONISTAS BICÍCLICOS FUNDIDOS DE C5AR

(51) Int. Cl.: A61K 31/415; A61K 31/4162; A61K 31/437; C07D 471/02; C07D 471/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/04/2018 US 62/651,512.

(71) Depositante(es): CHEMOCENTRYX, INC..

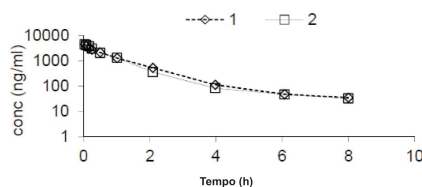
(72) Inventor(es): PINGCHEN FAN; REBECCA M. LUI; RAJINDER SINGH; VENKAT REDDY MALI; YIBIN ZENG; PENGLIE ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2019025165 de 01/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/195159 de 10/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 28/09/2020

(57) Resumo: "PROFÁRMACOS DE ANTAGONISTAS BICÍCLICOS FUNDIDOS DE C5AR". A presente invenção fornece, inter alia, compostos das fórmulas IA, IB, IC, IIA, IIB e IIC ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos que são moduladores do receptor de C5a. Também são fornecidas composições farmacêuticas e métodos de uso que incluem o tratamento de doenças ou transtornos que envolvem ativação patológica de C5a e aplicações não farmacêuticas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"PROFÁRMACOS DE ANTAGONISTAS BICÍCLICOS FUNDIDOS DE C5AR".**

### **REFERÊNCIAS REMISSIVAS A PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade sob o 35 U.S.C. § 119(e) ao Pedido de Patente Provisório U.S. nº. 62/651.512, depositado em 2 de abril de 2018, cuja descrição é incorporada aqui a título de referência na íntegra.

### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] O sistema de complemento desempenha um papel central na depuração de complexos imunes e em respostas imunes a agentes infecciosos, antígenos estranhos, células infectadas por vírus e células tumorais. A ativação inadequada ou excessiva do sistema de complemento pode levar a consequências nocivas e até mesmo potencialmente um perigo à vida em virtude de inflamação grave e à destruição do tecido resultante. Estas consequências são manifestadas clinicamente em vários transtornos, incluindo choque séptico; danos ao miocárdio, bem como isquemia intestinal/reperfusão; rejeição a enxerto; falha de órgãos; nefrite; inflamação patológica; e doenças autoimunes.

[003] O sistema de complemento é composto de um grupo de proteínas que normalmente estão presentes no soro em um estado inativo. A ativação do sistema de complemento abrange principalmente três vias distintas, isto é, as vias clássica, alternativa e da lectina (V. M. Holers, em *Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391): 1) A via clássica é uma cascata dependente de cálcio/magnésio, a qual normalmente é ativada pela formação de complexos de antígeno-anticorpo. Ela também pode ser ativada de uma maneira independente de anticorpos pela ligação de proteína C reativa em complexo com um ligante, e por muitos patógenos, incluindo bactérias Gram-negativas. 2) A via alternativa é

uma cascata dependente de magnésio que é ativada pela deposição e ativação de C3 em determinadas superfícies suscetíveis (por exemplo, polissacarídeos de paredes celulares de levedura e bactérias e em determinados materiais biopoliméricos). 3) A via da lectina envolve a ligação inicial de lectina de ligação à manose e a subsequente ativação de C2 e C4, as quais são comuns à via clássica (Matsushita, M. et al., *J. Exp. Med.* 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. et al., *J. Immunol.* 160: 3006-3013 (1998)).

[004] A ativação da via de complemento gera fragmentos biologicamente ativos de proteínas de complemento, por exemplo, as anafilatoxinas C3a, C4a e C5a, e complexos de ataque à membrana C5b-9 (MAC), todos os quais mediam respostas inflamatórias ao afetar a quimiotaxia de leucócitos; a ativação de macrófagos, neutrófilos, plaquetas, mastócitos e células endoteliais; e o aumento da permeabilidade vascular, citólise e dano tecidual.

[005] O complemento C5a é um dos mediadores pró-inflamatórios mais potentes do sistema de complemento. (O peptídeo anafilático C5a é 100 vezes mais potente, em uma base molar, na geração de respostas inflamatórias do que C3a). O C5a é a forma ativada de C5 (190 kD, peso molecular). O C5a está presente no soro humano a cerca de 80 µg/ml (Kohler, P. F. et al., *J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967)). Ele é composto por duas cadeias polipeptídicas,  $\alpha$  e  $\beta$ , com pesos molecular aproximados de 115 kD e 75 kD, respectivamente (Tack, B. F. et al., *Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979)). Biossintetizado como uma pró-molécula com uma única cadeia, o C5 é clivado enzimaticamente em uma estrutura de duas cadeias durante processamento e secreção. Após clivagem, as duas cadeias são mantidas juntas por pelo menos uma ligação de bissulfeto, bem como interações não covalentes (Ooi, Y. M. et al., *J. Immunol.* 124: 2494-2498 (1980)).

[006] O C5 é clivado em fragmentos C5a e C5b durante ativação

das vias de complemento. As enzimas convertase responsáveis pela ativação de C5 são complexos de múltiplas subunidades de C4b, C2a e C3b para a via clássica e (C3b)<sub>2</sub>, Bb e P para a via alternativa (Goldlust, M. B. et al., *J. Immunol.* 113: 998-1007 (1974); Schreiber, R. D. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3948-3952 (1978)). O C5 é ativado por meio de clivagem na posição 74-75 (Arg-Leu) na cadeia  $\alpha$ . Após ativação, o peptídeo C5a de 74 aminoácidos de 11,2 kD da porção de terminal amino da cadeia  $\alpha$  é liberado. Tanto C5a como C3a são potentes estimuladores de neutrófilos e monócitos (Schindler, R. et al., *Blood* 76: 1631-1638 (1990); Haeffner-Cavaillon, N. et al., *J. Immunol.* 138: 794-700 (1987); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)).

[007] Além de suas propriedades anafilatóxicas, o C5a induz à migração quimiotática de neutrófilos (Ward, P. A. et al., *J. Immunol.* 102: 93-99 (1969)), eosinófilos (Kay, A. B. et al., *Immunol.* 24: 969-976 (1973)), basófilos (Lett-Brown, M. A. et al., *J. Immunol.* 117: 246-252 (1976)) e monócitos (Snyderman, R. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 387-390 (1971)). Tanto C5a como C5b-9 ativam células endoteliais para expressar as moléculas de aderência essenciais para a captura de leucócitos ativados, os quais mediam a inflamação e o dano tecidual (Foreman, K. E. et al., *J. Clin. Invest.* 94: 1147-1155 (1994); Foreman, K. E. et al., *Inflammation* 20: 1-9 (1996); Rollins, S. A. et al., *Transplantation* 69: 1959-1967 (2000)). O C5a também media as reações inflamatórias ao causar a contração de músculos lisos, aumentar a permeabilidade vascular, induzir à desgranulação de basófilos e mastócitos e induzir à liberação de proteases lisossômicas e radicais livres oxidantes (Gerard, C. et al., *Ann. Rev. Immunol.* 12: 775-808 (1994)). Além disso, o C5a modula a expressão gênica em fase aguda hepática e aumenta a resposta imune total ao aumentar a produção de TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8, prostaglandinas e leucotrienos (Lambris, J. D. et al., em: *The Human Complement System in Health*

*and Disease*, Volanakis, J. E. ed., Marcel Dekker, New York, páginas 83-118).

[008] Acredita-se que os efeitos anafiláticos e quimiotáticos de C5a sejam mediados através de sua interação com o receptor de C5a. O receptor de C5a humano (C5aR) é um receptor acoplado à proteína G ligada à membrana de 52 kD, e é expresso em neutrófilos, monócitos, basófilos, eosinófilos, hepatócitos, no músculo liso pulmonar e em células endoteliais, e em tecidos glomerulares renais (Van-Epps, D. E. et al., *J. Immunol.* 132: 2862-2867 (1984); Haviland, D. L. et al., *J. Immunol.* 154:1861-1869 (1995); Wetsel, R. A., *Immunol. Leff.* 44: 183-187 (1995); Buchner, R. R. et al., *J. Immunol.* 155: 308-315 (1995); Chenowet, D. E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3943-3947 (1978); Zwirner, J. et al., *Mol. Immunol.* 36:877-884 (1999)). O sítio de ligação de ligante de C5aR é complexo e consiste em pelo menos dois domínios de ligação fisicamente separáveis. Um liga o terminal amino de C5a (aminoácidos 1 a 20) e o núcleo ligado a bissulfeto (aminoácidos 21 a 61), enquanto que o segundo liga a extremidade do terminal carbóxi de C5a (aminoácidos 62 a 74) (Wetsel, R. A., *Curr. Opin. Immunol.* 7: 48-53 (1995)).

[009] O C5a desempenha papéis importantes na inflamação e dano tecidual. Em bypass cardiopulmonar e hemodiálise, o C5a é formado como um resultado de ativação da via alternativa do complemento quando o sangue humano entra em contato com a superfície artificial da máquina de circulação extracorpórea ou da máquina de diálise renal (Howard, R. J. et al., *Arch. Surg.* 123: 1496-1501 (1988); Kirklin, J. K. et al., *J. Cardiovasc. Surg.* 86: 845-857 (1983); Craddock, P. R. et al., *N. Engl. J. Med.* 296: 769-774 (1977)). O C5a causa um aumento da permeabilidade capilar e edema, broncoconstrição, vasoconstrição pulmonar, ativação de leucócitos e plaquetas e infiltração tecidual, em particular o pulmão (Czermak, B. J.

et al., *J. Leukoc. Biol.* 64: 40-48 (1998)). Foi mostrado que a administração de um anticorpo monoclonal anti-C5a reduz o bypass cardiopulmonar e a disfunção endotelial coronária induzida por cardioplegia (Tofukuji, M. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116: 1060-1068 (1998)).

[0010] O C5a também está envolvido na síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), transtorno pulmonar obstrutivo crônico (DPOC) e insuficiência múltipla de órgãos (MOF) (Hack, C. E. et al., *Am. J. Med.* 1989; 86: 20-26; Hammerschmidt D.E. et al. *Lancet* 1980; 1:947-949; Heideman M. et al. *J. Trauma* 1984;4: 1038-1043; Marc, M.M., et al., *Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol.*, 2004; 31: 216-219). O C5a aumenta a produção de duas importantes citocinas pró-inflamatórias, Tnf- $\alpha$  e IL-1. Também foi mostrado que o C5a desempenha um papel importante no desenvolvimento de dano tecidual e, em particular, dano pulmonar, em modelos animais de choque séptico (Smedegard G. et al. *Am. J. Pathol.* 1989; 135: 489-497; Markus, S., et al., *FASEB Journal* (2001), 15: 568-570). Em modelos de sepse ao usar ratos, porcos e primatas não humanos, os anticorpos anti-C5a administrados aos animais antes do tratamento com endotoxina ou *E. coli* resultaram em uma redução do dano tecidual, bem como em uma produção diminuída de IL-6 (Smedegard, G. et al., *Am. J. Pathol.* 135: 489-497 (1989); Hopken, U. et al., *Eur. J. Immunol.* 26: 1103-1109 (1996); Stevens, J. H. et al., *J. Clin. Invest.* 77: 1812-1816 (1986)). De forma mais importante, foi mostrado que o bloqueio de C5a com anticorpos policlonais anti-C5a melhora de maneira significativa as taxas de sobrevivência em um modelo de punção/ligação cecal em sepse em ratos (Czermak, B.J. et al., *Nat. Med.* 5: 788-792 (1999)). Este modelo compartilha muitos aspectos da manifestação clínica da sepse em seres humanos. (Parker, S. J. et al., *Br J. Surg.* 88: 22-30 (2001)). No mesmo modelo de sepse, foi mostrado que os anticorpos anti-C5a inibem a apoptose de timócitos (Guo, R. F.

et al., *J. Clin. Invest.* 106: 1271-1280 (2000)) e previnem a MOF (Huber-Lang, M. et al., *J. Immunol.* 166: 1193-1199 (2001)). Os anticorpos anti-C5a também foram protetores em um modelo de dano pulmonar por fator de veneno de cobra em ratos e dano pulmonar induzido por complexo imune (Mulligan, M. S. et al., *J. Clin. Invest.* 98: 503-512 (1996)). A importância de C5a no dano pulmonar mediado por complexo imune foi confirmada mais tarde em camundongos (Bozic, C. R. et al., *Science* 26: 1103-1109 (1996)).

[0011] Descobriu-se que o C5a é um mediador principal em isquemia do miocárdio-lesão por reperfusão. A depleção de complemento reduziu a extensão do infarto do miocárdio em camundongos (Weisman, H. F. et al., *Science* 249: 146-151 (1990)) e o tratamento com anticorpos anti-C5a reduziu os danos em um modelo de isquemia-reperfusão da pata traseira de ratos (Bless, N. M. et al., *Am. J. Physiol.* 276: L57-L63 (1999)). A lesão por reperfusão durante infarto do miocárdio também foi acentuadamente reduzida em porcos que foram retratados com IgG anti-C5a monoclonal (Amsterdam, E. A. et al., *Am. J. Physiol.* 268:H448-H457 (1995)). Um antagonista de C5aR humano recombinante reduz a extensão do infarto em um modelo suíno de revascularização cirúrgica (Riley, R. D. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120: 350-358 (2000)).

[0012] Os neutrófilos ativados por C5a também contribuem para muitas doenças bolhosas (por exemplo, penfigoide bolhoso, pênfigo comum e pênfigo folháceo). Estes são transtornos inflamatórios crônicos e recorrentes caracterizados clinicamente por bolhas estéreis que aparecem no espaço subepidérmico da pele e da mucosa. Embora se acredite que autoanticorpos aos queratinócitos localizados nas membranas de base cutâneas sejam subjacentes ao descolamento de queratinócitos basais epidérmicos da membrana de base subjacente, as bolhas também são caracterizadas pelo acúmulo de neutrófilos tanto

nas camadas dérmicas superiores como dentro das cavidades das bolhas. Em modelos experimentais, uma redução de neutrófilos ou a ausência de complemento (total ou C5-seletivo) pode inibir a formação das bolhas subepidérmicas, até mesmo na presença de titulações elevadas de autoanticorpos.

[0013] Os níveis de complemento são elevados em pacientes com artrite reumatoide (Jose, P. J. et al., *Ann. Rheum. Dis.* 49: 747-752 (1990); Grant, E.P., et al., *J. of Exp. Med.*, 196(11): 1461-1471, (2002)), nefrite por lúpus (Bao, L., et al., *Eur. J. of Immunol.*, 35(8), 2496-2506, (2005)) e lúpus eritematoso sistêmico (SLE) (Porcel, J. M. et al., *Clin. Immunol. Immunopatol.* 74: 283-288 (1995)). Os níveis de C5a se correlacionam com a gravidade do estado da doença. A artrite induzida por colágeno em camundongos e ratos se assemelha à doença artrítica reumatoide no ser humano. Camundongos deficientes no receptor de C5a demonstraram uma proteção completa contra a artrite induzida pela injeção de Abs anticolágeno monoclonais (Banda, N.K., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 2109-2115). Portanto, a inibição de C5a e/ou do receptor de C5a (C5aR) poderia ser útil no tratamento destas doenças crônicas.

[0014] Acredita-se que o sistema de complemento é ativado em pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD) e acredita-se que desempenha um papel na patogênese da doença. Produtos de complemento ativados foram encontrados na face luminal das células epiteliais superficiais, bem como na mucosa muscular e nos vasos sanguíneos da submucosa em pacientes com IBD (Woodruff, T.M., et al., *J of Immunol.*, 2003, 171: 5514-5520).

[0015] A expressão de C5aR é positivamente regulada em astrócitos reativos, microglias e células endoteliais em um sistema nervoso central humano inflamado (Gasque, P. et al., *Am. J. Pathol.* 150: 31-41 (1997)). O C5a poderia estar envolvido em doenças

neurodegenerativas, tais como mal de Alzheimer (Mukherjee, P. et al., *J. Neuroimmunol.* 105: 124-130 (2000); O'Barr, S. et al., *J. Neuroimmunol.* (2000) 105: 87-94; Farkas, I., et al., *J. Immunol.* (2003) 170:5764-5771), mal de Parkinson, doença de Pick e encefalopatias espongiiformes transmissíveis. A ativação de C5aR neuronal pode induzir à apoptose (Farkas I. et al., *J. Physiol.* 1998; 507: 679-687). Portanto, a inibição de C5a e/ou C5aR também pode ser útil no tratamento de doenças neurodegenerativas.

[0016] Há alguma evidência que a produção de C5a piora a inflamação associada à dermatite atópica (Neuber, K., et al., *Immunology* 73:83-87, (1991)) e urticária crônica (Kaplan, A. P., *J. Allergy Clin. Immunol.* 114; 465-474, (2004).

[0017] A psoríase é agora conhecida como uma doença mediada por células T (Gottlieb, E. L. et al., *Nat. Med.* 1: 442-447 (1995)). No entanto, neutrófilos e mastócitos também podem estar envolvidos na patogênese da doença (Terui, T. et al., *Exp. Dermatol.* 9: 1-10; 2000); Werfel, T. et al., *Arch. Dermatol. Res.* 289: 83-86 (1997)). É observado acúmulo de neutrófilos sob o *stratum corneum* nas áreas altamente inflamadas de placas psoriáticas e os extratos de lesões psoriáticas (escamas) contêm níveis altamente elevados de C5a e exibem uma potente atividade quimiotática para neutrófilos, um efeito que pode ser inibido pela adição de um anticorpo ao C5a. Células T e neutrófilos são quimioatraídos por C5a (Nataf, S. et al., *J. Immunol.* 162: 4018-4023 (1999); Tsuji, R. F. et al., *J. Immunol.* 165: 1588-1598 (2000); Cavillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)). Além disso, foi demonstrada expressão de C5aR em células dendríticas plasmacitoides (pDC) isoladas de lesões em lúpus eritematoso cutâneo e foi mostrado que estas células indicam um comportamento quimiotático para C5a, sugerindo que o bloqueio de C5aR em pDC pode ser eficaz na redução da infiltração de pDC na pele inflamada em SLE e em psoríase.

Portanto, o C5a poderia ser um alvo terapêutico importante para o tratamento da psoríase.

[0018] Os complexos imunes (IC) que contêm imunoglobulina G contribuem para a patofisiologia em uma série de doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença de Sjogren, síndrome de Goodpasture e pneumonite de hipersensibilidade (Madaio, M. P., *Semin. Nefrol.* 19: 48-56 (1999); Korganow, A. S. et al., *Immunity* 10: 451-459 (1999); Bolten, W. K., *Kidney Int.* 50: 1754-1760 (1996); Ando, M. et al., *Curr. Opin. Pulm. Med.* 3: 391-399 (1997)). Estas doenças são altamente heterogêneas e afetam geralmente um ou mais dos seguintes órgãos: a pele, os vasos sanguíneos, as articulações, os rins, o coração, os pulmões, o sistema nervoso e o fígado (incluindo cirrose e fibrose do fígado). O modelo animal clássico para a resposta inflamatória nestas doenças pelo IC é a reação de Arthus, a qual caracteriza a infiltração de células polimorfonucleares, hemorragia e exudação do plasma (Arthus, M., *C. R. Soc. Biol.* 55: 817-824 (1903)). Estudos recentes mostram que camundongos deficientes em C5aR são protegidos contra o dano tecidual induzido por IC (Kohl, J. et al., *Mol. Immunol.* 36: 893-903 (1999); Baumann, U. et al., *J. Immunol.* 164: 1065-1070 (2000)). Os resultados são consistentes com a observação de que um pequeno antagonista anti-C5aR peptídico inibe a resposta inflamatória causada pela deposição de IC (Strachan, A. J. et al., *J. Immunol.* 164: 6560-6565 (2000)). Juntamente com seu receptor, o C5a desempenha um papel importante na patogênese de doenças pelo IC. Os inibidores de C5a e de C5aR podem ser úteis para tratar estas doenças.

### **Descrição da Técnica Relacionada**

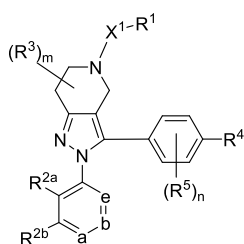
[0019] O antagonista do receptor de C5a não baseado em peptídeo foi relatado como sendo eficaz para o tratamento de choque endotóxico em ratos (Strachan, A. J., et al., *J. of Immunol.* (2000), 164(12): 6560-

6565); e para o tratamento de IBD em um modelo de ratos (Woodruff, T. M., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 5514-5520). Moduladores do receptor de C5a não baseados em peptídeo também foram descritos na literatura de patentes pela Neurogen Corporation, (por exemplo, documentos WO2004/043925, WO2004/018460, WO2005/007087, WO03/082826, WO03/08828, WO02/499903, WO03/084524); Dompe S.P.A. (documento WO02/029187); The University of Queensland (documento WO2004/100975); e ChemoCentrix (documento WO2010/075257).

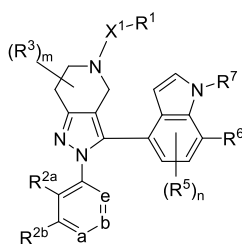
[0020] Há evidência experimental considerável na literatura que implica níveis aumentados de C5a em uma série de doenças e transtornos, em particular doenças e transtornos autoimunes e inflamatórios. Deste modo, continua havendo uma necessidade no estado da técnica quanto a novos moduladores de pequenas moléculas orgânicas, por exemplo, agonistas, de preferência antagonistas, agonistas parciais, do receptor de C5a (C5aR) que sejam úteis para a inibição de eventos patogênicos, por exemplo, quimiotaxia, associados a níveis aumentados da atividade de anafilatoxina. A presente invenção satisfaz esta e outras necessidades.

### **BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

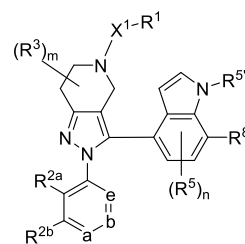
[0021] Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de Fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB) e (IIC)::



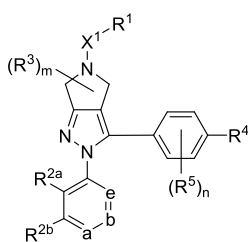
IA



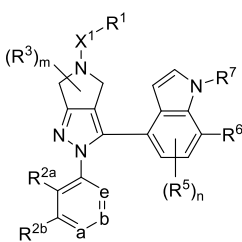
IB



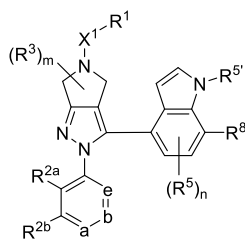
IC



IIA



IIB



IIC

[0022] ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que os símbolos, letras e subscritos n, m, a, b, e, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> têm os significados fornecidos na descrição abaixo.

[0023] Além dos compostos fornecidos aqui, a presente invenção também fornece composições farmacêuticas que contêm um ou mais destes compostos, bem como métodos para o uso destes compostos em métodos terapêuticos, principalmente para o tratamento de doenças associadas à atividade de sinalização ao C5a.

[0024] Em ainda um outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para diagnosticar uma doença em um indivíduo. Nestes métodos, os compostos fornecidos aqui são administrados na forma marcada a um indivíduo, seguido por imagiologia diagnóstica para determinar a presença ou a ausência de C5aR e/ou a localização de células que expressam um receptor C5aR. Em um aspecto relacionado, um método para diagnosticar uma doença é realizado ao contatar um tecido ou uma amostra de sangue com um composto marcado conforme fornecido aqui e determinar a presença, ausência, quantidade ou localização de C5aR na amostra.

## **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0025] A **Figura 1** mostra a liberação do composto ativo intermediário 4 a partir do composto do Exemplo 1 (0,5 mg/kg equiv. molar, AUC = 4.160 ng.h/mL).

[0026] A **Figura 2** mostra a liberação do composto ativo intermediário 1 a partir do composto do Exemplo 4 (0,5 mg/kg equiv. molar, AUC = 753 ng.h/mL).

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

### **Abreviaturas e Definições**

[0027] O termo "alquila", em si ou como parte de outro substituinte significa, a menos que indicado de outra forma, um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que contém o número de átomos de carbono designado (isto é, C<sub>1-8</sub> significa um a oito carbonos). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e assim por diante. O termo "alquenila" se refere a um grupo alquila insaturado que tem uma ou mais ligações duplas. Similarmente, o termo "alquinila" se refere a um grupo alquila insaturado que tem uma ou mais ligações triplas. Exemplos de tais grupos alquila insaturados incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), isobutenila, 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butenila e os homólogos superiores e isômeros. O termo "cicloalquila" se refere a anéis de hidrocarboneto que têm o número indicado de átomos no anel (por exemplo, C<sub>3-6</sub> cicloalquila) e são completamente saturados ou têm não mais do que uma ligação dupla entre os vértices do anel. "Cicloalquila" também se destina se referir aos anéis de hidrocarboneto bicíclicos e policíclicos tais como, por exemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. O termo "heterocicloalquila" se refere a um grupo cicloalquila que contém a partir de um a cinco heteroátomos selecionados dentre N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s)

átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). A heterocicloalquila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico. Exemplos não limitativos de grupos heterocicloalquila incluem pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, quinuclidina e assim por diante. Um grupo heterocicloalquila pode ser unido ao restante da molécula através de um carbono do anel ou um heteroátomo.

[0028] O termo "alquileno", em si ou como parte de outro substituinte, significa um radical divalente derivado de um alcano, conforme exemplificado por  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Tipicamente, um grupo alquila (ou alquileno) terá a partir de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos que têm 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. Uma "alquila inferior" ou "alquileno inferior" é um grupo alquila ou alquileno de cadeia mais curta que têm, em geral, quatro ou menos átomos de carbono. Similarmente, "alquenileno" e "alquinileno" se referem a formas insaturadas de "alquileno" que têm ligações duplas ou triplas, respectivamente.

[0029] O termo "heteroalquila", em si ou em combinação com outro termo significa, a menos que indicado de outra forma, uma cadeia linear ou ramificada estável ou um radical hidrocarboneto cíclico, ou combinações dos mesmos, que consiste no número indicado de átomos de carbono e a partir de um a três heteroátomos selecionados dentre o grupo que consiste em O, N, Si e S, e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) O, N e S podem ser colocados em qualquer posição interna do grupo

heteroalquila. O heteroátomo Si pode ser colocado em qualquer posição do grupo heteroalquila, incluindo a posição na qual o grupo alquila é unido ao restante da molécula. Exemplos incluem  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$  e  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . Até dois heteroátomos podem ser consecutivos tais como, por exemplo,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  e  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ . Similarmente, os termos "heteroalquenila" e "heteroalquinila", em si ou em combinação com outro termo significam, a menos que indicado de outra forma, um grupo alquenila ou grupo alquinila, respectivamente, que contém o número indicado de carbonos e tem a partir de um a três heteroátomos selecionados dentre o grupo que consiste em O, N, Si e S e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) O, N e S podem ser colocados em qualquer posição interna do grupo heteroalquila.

[0030] O termo "heteroalquileno", em si ou como parte de outro substituinte, significa um radical divalente, saturado ou insaturado ou poli-insaturado, derivado de heteroalquila, conforme exemplificado por  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  e  $\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ . Para grupos heteroalquileno, os heteroátomos também podem ocupar qualquer um ou ambos os terminais da cadeia (por exemplo, alquilenóxi, alquilenodióxi, alquilenamino, alquilenodiamino, e assim por diante).

[0031] Os termos "alcóxi", "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcóxi) são usados em seu sentido convencional e se referem a grupos alquila unidos ao restante da molécula através de um átomo de oxigênio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respectivamente. Além disso, para grupos dialquilamino, as porções alquila podem ser as mesmas ou diferentes e também podem ser combinadas para formar um anel de 3

a 7 elementos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado. Conseqüentemente, um grupo representado, tal como  $-NR^aR^b$ , se destina a incluir piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, azetidinila e assim por diante.

[0032] O termo "hidroxialquila" é usado em seu sentido convencional e se refere ao grupo alquila de cadeia ramificada ou linear substituído por pelo menos um grupo hidroxila. O grupo hidroxila pode estar em qualquer posição no grupo alquila. Por exemplo, o termo " $C_{1-4}$  hidroxialquila" se destina a incluir hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, hidróxi-isopropila e assim por diante.

[0033] Os termos "halo" ou "halogênio," em si ou como parte de outro substituinte significam, a menos que indicado de outra forma, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Além disso, termos tal como "haloalquila" se destinam a incluir mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo " $C_{1-4}$  haloalquila" se destina a incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropilae assim por diante.

[0034] O termo "arila" significa, a menos que indicado de outra forma, um grupo hidrocarboneto poli-insaturado, tipicamente aromático, o qual pode ser um único anel ou múltiplos anéis (até três anéis) que são fundidos entre si ou ligados de forma covalente. O termo "heteroarila" se refere a grupos (ou anéis) arila que contêm a partir de um a cinco heteroátomos selecionados dentre N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heteroarila pode ser unido ao restante da molécula através de um heteroátomo. Exemplos não limitativos de grupos arila incluem fenila, naftila e bifenila, enquanto que exemplos não limitativos de grupos heteroarila incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, ftalazinila,

benzotriazinila, purinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzo-oxazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, benzotriazinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, pirrolopiridila, imidazopiridinas, benzotiazolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, quinolila, isoquinolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, pteridinila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e assim por diante. Os substituintes para cada um dos sistemas de anel arila e heteroarila indicados acima são selecionados a partir do grupo de substituintes aceitáveis descritos abaixo.

[0035] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" se destina a incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente atóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos aqui. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser obtidos ao contatar a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte apropriado. Exemplos dos sais derivados de bases inorgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, lítio, magnésio, mangânicos, manganosos, potássio, sódio, zinco e assim por diante. Sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural e assim por diante, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenzil etileno diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etileno diamina, N-etil morfolina, N-etil piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metil glucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina,

trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e assim por diante. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de ácido podem ser obtidos ao contatar a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um solvente inerte apropriado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogeno carbônico, fosfórico, mono-hidrogeno fosfórico, di-hidrogeno fosfórico, sulfúrico, mono-hidrogeno sulfúrico, iodídrico ou fosforoso e assim por diante, bem como sais derivados de ácidos orgânicos relativamente atóxicos, tais como os ácidos acético, propiônico, isobutírico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e assim por diante. Também estão incluídos sais de aminoácidos, tais como o arginato e assim por diante, e os sais de ácidos orgânicos tais como os ácidos glucurônico ou galactunônico e assim por diante (consulte, por exemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Determinados compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

[0036] As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas ao contatar o sal com uma base ou ácido e isolar o composto precursor de maneira convencional. A forma precursora do composto difere das várias formas de sal quanto a determinadas propriedades físicas, tal como a solubilidade em solventes polares, porém, de outra forma, os sais são equivalentes à forma precursora do composto para fins da presente invenção.

[0037] Além das formas de sal, a presente invenção fornece

compostos que estão em uma forma de profármaco. Os profármacos dos compostos descritos aqui são os compostos que sofrem prontamente alterações químicas sob condições fisiológicas para obter os compostos da presente invenção. Além disso, os profármacos podem ser convertidos aos compostos da presente invenção por meio de métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os profármacos podem ser lentamente convertidos aos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou um reagente químico apropriado.

[0038] Determinados compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. De modo geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e devem ser abrangidas dentro do âmbito da presente invenção. Determinados compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. De modo geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela presente invenção e devem estar abrangidas dentro do âmbito da presente invenção.

[0039] Determinados compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; todos os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos, regioisômeros e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros separados) devem ser abrangidos dentro do âmbito da presente invenção. Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiomarcados com isótopos radioativos tais como, por exemplo, trítio ( $^3\text{H}$ ), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) ou carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, quer sejam

radioativas ou não, se destinam a ser abrangidas dentro do âmbito da presente invenção.

[0040] O termo "componente de profármaco" se refere a um grupo que fornece as propriedades desejadas a um composto que melhora, por exemplo, a estabilidade do composto, o tempo de circulação *in vivo* ou a solubilidade. Um composto que contém um componente de profármaco é metabolizado (geralmente através de hidrólise ou enzimaticamente) após administração a um indivíduo - resultando em um composto ativo. Os compostos com um componente de profármaco podem se tornar ativos apenas após clivagem, mas os compostos com um componente de profármaco podem ter atividade em suas formas não reagidas. Além disso, o próprio componente de profármaco pode ser ativo. Exemplos de componentes de profármaco considerados na presente invenção incluem, porém sem limitações, porções fosfato, fosfometila, hidroximetila, aminoácido, dipeptídeo e tripeptídeo. Outras modalidades consideradas são ainda descritas aqui.

[0041] O termo "aminoácido" se refere a aminoácidos de ocorrência natural e não naturais. Aminoácidos não naturais se refere a compostos que têm a mesma estrutura química básica de um aminoácido de ocorrência natural, isto é, um carbono  $\alpha$  que está ligado a um hidrogênio, um grupo carboxila, um grupo amino e um grupo R tal como, porém sem limitações, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfônio. Estes análogos têm grupos R modificados (tal como ácido 2,5-diaminopentanoico) ou estruturas peptídicas modificadas, mas retêm a mesma estrutura química básica de um aminoácido de ocorrência natural. Os aminoácidos da presente invenção incluem porções N-metiladas e N-aciladas. Quando o grupo terminal do aminoácido é um átomo de N, ele pode ser dimetilado.

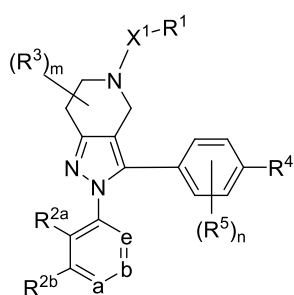
[0042] Conforme usado aqui, uma linha ondulada "~~~~" que intercepta ligação simples, dupla ou tripla em qualquer estrutura química

descrita aqui representa a união de ponto da ligação simples, dupla ou tripla ao restante da molécula.

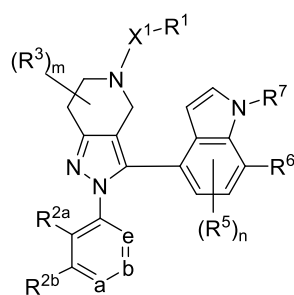
### **Descrição das Modalidades**

#### **Compostos**

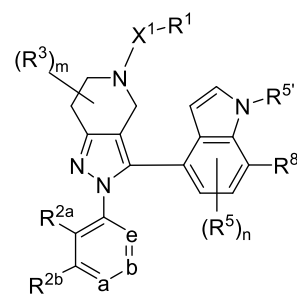
[0043] Em um aspecto, a presente invenção provê compostos de Fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB) e (IIC):



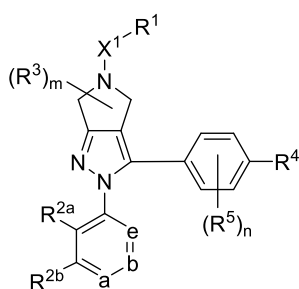
IA



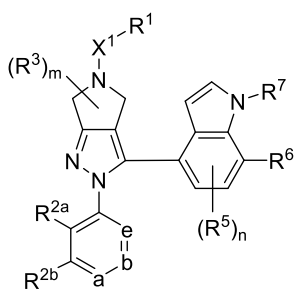
IB



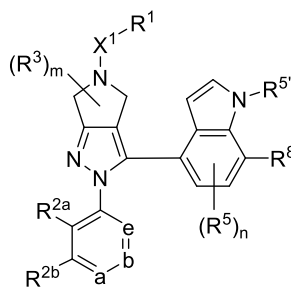
IC



IIA



IIB



IIC

[0044] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em que:

[0045] o vértice a do anel é N ou C(R<sup>2c</sup>), o vértice b do anel é N ou C(R<sup>2d</sup>) e o vértice e do anel é N ou C(R<sup>2e</sup>), em que não mais de um dentre a, b e e é N;

[0046] X<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, C<sub>1-8</sub> alquilenos, C(O), C(O)-C<sub>1-4</sub> alquilenos e S(O)<sub>2</sub>;

[0047] R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em

a) heteroarila de 5 a 10 elementos que tem a partir de 1 a tem a partir de 1 a 4 heteroátomos como os vértices do anel selecionados dentre N, O e S;

b) C<sub>6-10</sub> arila;

c) C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

d) heterocicloalquila de 4 a 8 elementos que tem a partir de 1 a 2 heteroátomos como os vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e

e) C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, C<sub>1-8</sub> haloalquila, -C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>;

[0048] em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>6-10</sub> arila e C<sub>1-6</sub> alquilenos-C<sub>6-10</sub> arila;

[0049] em que o grupo X<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes R<sup>x</sup>;

[0050] R<sup>2a</sup> e R<sup>2e</sup> são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> haloalquila, -O-C<sub>1-6</sub> haloalquila, -S-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-S-C<sub>1-6</sub> alquila, CN e halogênio e pelo menos um de R<sup>2a</sup> e R<sup>2e</sup> é diferente de hidrogênio;

[0051] R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> e R<sup>2d</sup> são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> haloalquila, -O-C<sub>1-6</sub> haloalquila, -S-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-S-C<sub>1-6</sub> alquila, ciano e halogênio;

[0052] cada R<sup>3</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila e C<sub>1-4</sub> hidroxialquila e opcionalmente dois grupos R<sup>3</sup> sobre o mesmo átomo de carbono são combinados para formar oxo (=O) e opcionalmente dois grupos R<sup>3</sup> e os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de 3-6 elementos com 0-2 heteroátomos como elementos do anel selecionados a partir de O, N e S;

[0053] R<sup>4</sup> é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em: -NHP<sup>1</sup>, -NHC(O)NHP<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>NHP<sup>1</sup> e -CH<sub>2</sub>NHC(O)NHP<sup>1</sup>;

[0054] cada  $R^5$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{1-8}$  alcóxi,  $C_{1-8}$  haloalquila,  $C_{1-8}$  haloalcóxi,  $C_{1-8}$  hidroxialquila, halogênio, OH, CN,  $C(O)R^{5a}$  e  $CO_2R^{5a}$ ;

[0055]  $R^5$  é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{1-8}$  haloalquila,  $C_{1-8}$  hidroxialquila,  $C(O)R^{5a}$  e  $CO_2R^{5a}$ ; em que cada  $R^{5a}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{1-4}$  haloalquila;

[0056]  $R^6$  é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $-O-C_{1-6}$  haloalquila,  $-S-C_{1-6}$  alquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $O-C_{1-6}$  alquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $S-C_{1-6}$  alquila, ciano e halogênio;

[0057]  $R^7$  é  $P^1$ ; e

[0058]  $R^8$  é  $-CH_2OP^1$ ;

[0059] cada  $P^1$  é um componente de profármaco;

[0060] cada  $R^x$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  haloalcóxi,  $C_{1-4}$  hidroxialquila,  $C_{2-4}$  alquenila,  $C_{3-6}$  cicloalquila,  $CO_2-C_{1-4}$  alquila e  $CONH_2$ ;

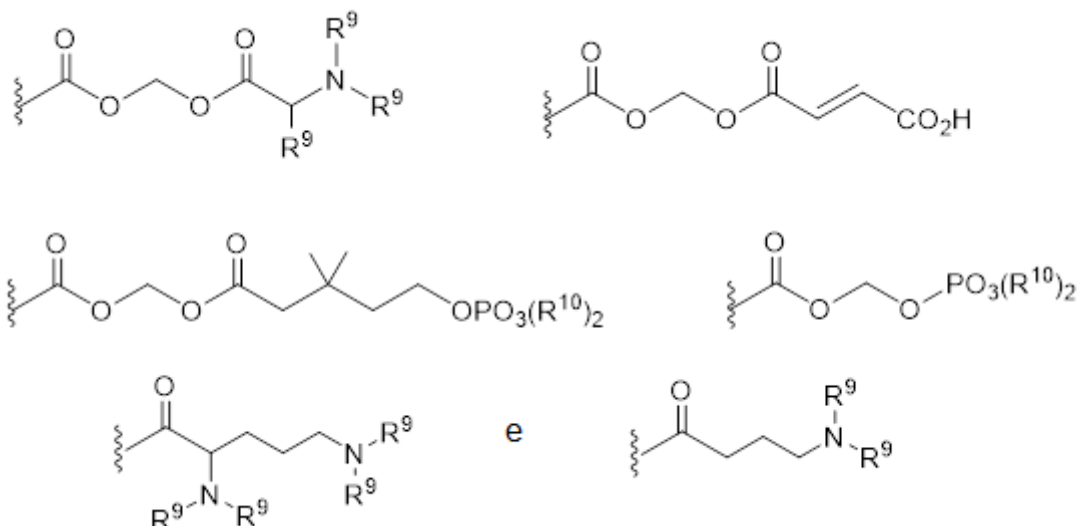
[0061] o subscrito  $m$  é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

[0062] o subscrito  $n$  é 0, 1, 2 ou 3.

[0063] Em um grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IA)**. Em outro grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IB)**. Em ainda outro grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IC)**. Em ainda outro grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IIA)**. Em outro grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IIB)**. Em ainda outro grupo de modalidades, os compostos fornecidos aqui têm a Fórmula **(IIC)**.

[0064] Em algumas modalidades para os compostos de fórmula **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(IIA)**, **(IIB)**, **(IIC)**, ou um sal farmaceuticamente aceitável

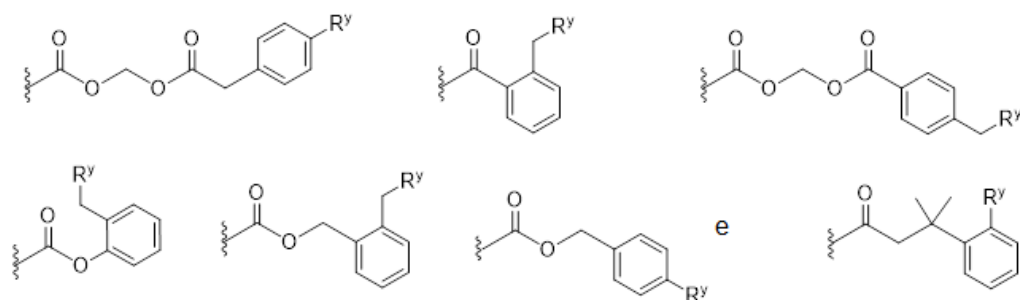
dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima, P<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0065] em que cada R<sup>9</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e C<sub>1-3</sub> alquila; e

[0066] cada R<sup>10</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, C<sub>1-3</sub> alquila, fenila e benzila.

[0067] Em algumas modalidades para os compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima, P<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0068] em que:

[0069] cada R<sup>y</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em -OP(O)(OR<sup>y1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>y2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>y2</sup>)<sub>2</sub> e piperazina;

[0070] cada  $R^{y1}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H,  $C_{1-3}$  alquila e benzila;

[0071] cada  $R^{y2}$  é independentemente H ou  $C_{1-3}$  alquila; e

[0072] cada anel de fenila que traz um substituinte  $R^y$  ou  $-CH_2R^y$  é ainda substituído por a partir de 0 a 3 elementos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, halogênio, CN,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  haloalcóxi e  $C_{1-4}$  hidroxialquila.

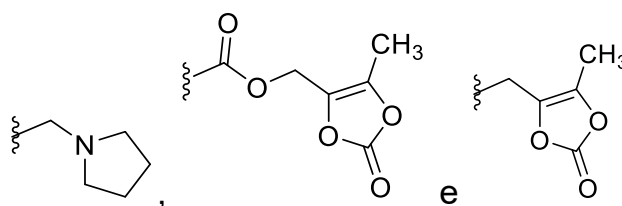
[0073] Em algumas modalidades para os compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima,  $P^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $-CH_2OH$ ,  $-P(O)(OR^{10})_2$  e  $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$ , em que cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H,  $C_{1-3}$  alquila, fenila e benzila.

[0074] Em algumas modalidades para os compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima,  $P^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em um aminoácido, um dipeptídeo e um tripeptídeo. Em algumas modalidades, o aminoácido, dipeptídeo ou tripeptídeo são aminoácidos naturais. Em algumas modalidades, as porções de aminoácido, dipeptídeo ou tripeptídeo são, independentemente, selecionadas a partir do grupo que consiste em glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, lisina, cisteína, aspartato, glutamato, histidina e fenilalanina, em que o átomo de N de cada porção de aminoácido pode ser metilado ou acilado.

[0075] Os aminoácidos da presente invenção podem ser ligados de forma covalente ao restante da molécula através de qualquer meio adequado. Ligações adequadas incluem, porém sem limitações, formação de amida entre um grupo amina e um grupo hidroxila,

formação de éster entre um grupo ácido carboxílico e um grupo hidroxila e formação de sulfonamida (ligação N-S) entre um grupo tio e um grupo amino. Normalmente, os aminoácidos estão ligados de forma covalente ao restante da molécula através do grupo alfa amino ou do ácido alfa carboxílico; no entanto, quando o grupo R do aminoácido inclui um grupo funcional, este também pode servir como o ponto de ligação. Por exemplo, o ácido carboxílico de um glutamato pode servir como o ponto de ligação ao restante da molécula. Da mesma forma, o tiol de uma cisteína também pode servir como o ponto de ligação ao restante da molécula.

[0076] Em algumas modalidades para os compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima, P<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0077] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos de modalidades indicados acima, em determinadas modalidades selecionadas, X<sup>1</sup> é uma ligação; em outras modalidades selecionadas, X<sup>1</sup> é C(O); em ainda outras modalidades selecionadas, X<sup>1</sup> é C<sub>1-8</sub> alquilenos; em ainda outras modalidades selecionadas, X<sup>1</sup> é C(O)-C<sub>1-4</sub> alquilenos ou S(O)<sub>2</sub>.

[0078] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades, R<sup>1</sup> é uma heteroarila de 5 a 10 elementos que tem a partir de 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e em que o grupo -X<sup>1</sup>-R<sup>1</sup>

é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ . Em ainda outras modalidades,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em pirazolila, piridila, pirimidinila, imidazolila, tiazolila, tiadiazolila e pirazinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0079] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades,  $R^1$  é  $C_{6-10}$  arila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ . Em ainda outras modalidades,  $R^1$  é fenila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0080] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades,  $R^1$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ . Em ainda outras modalidades,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0081] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades,  $R^1$  é heterocicloalquila de 4 a 8 elementos que tem a partir de 1 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ . Em ainda outras modalidades selecionadas,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila, tetra-

hidrofurânila, tetra-hidropirânila e morfolinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0082] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{1-8}$  alcóxi,  $C_{1-8}$  haloalquila,  $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$  e  $-CO_2R^{1a}$ ; em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{6-10}$  arila e  $-C_{1-6}$  alquilenos- $C_{6-10}$  arila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0083] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer um dos grupos ou modalidades selecionadas indicadas acima, em algumas outras modalidades,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila e pirazinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

[0084] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em algumas outras modalidades, os vértices dos anéis a e b são CH;  $R^{2b}$  é H; o vértice do anel e é C( $R^{2e}$ ) e  $R^{2a}$  e  $R^{2e}$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $-O-C_{1-6}$  haloalquila,  $-S-C_{1-6}$  alquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $O-C_{1-6}$  alquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $S-C_{1-6}$  alquila, CN e halogênio.

[0085] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em algumas outras modalidades, os vértices dos anéis a e b são CH;  $R^{2b}$  é

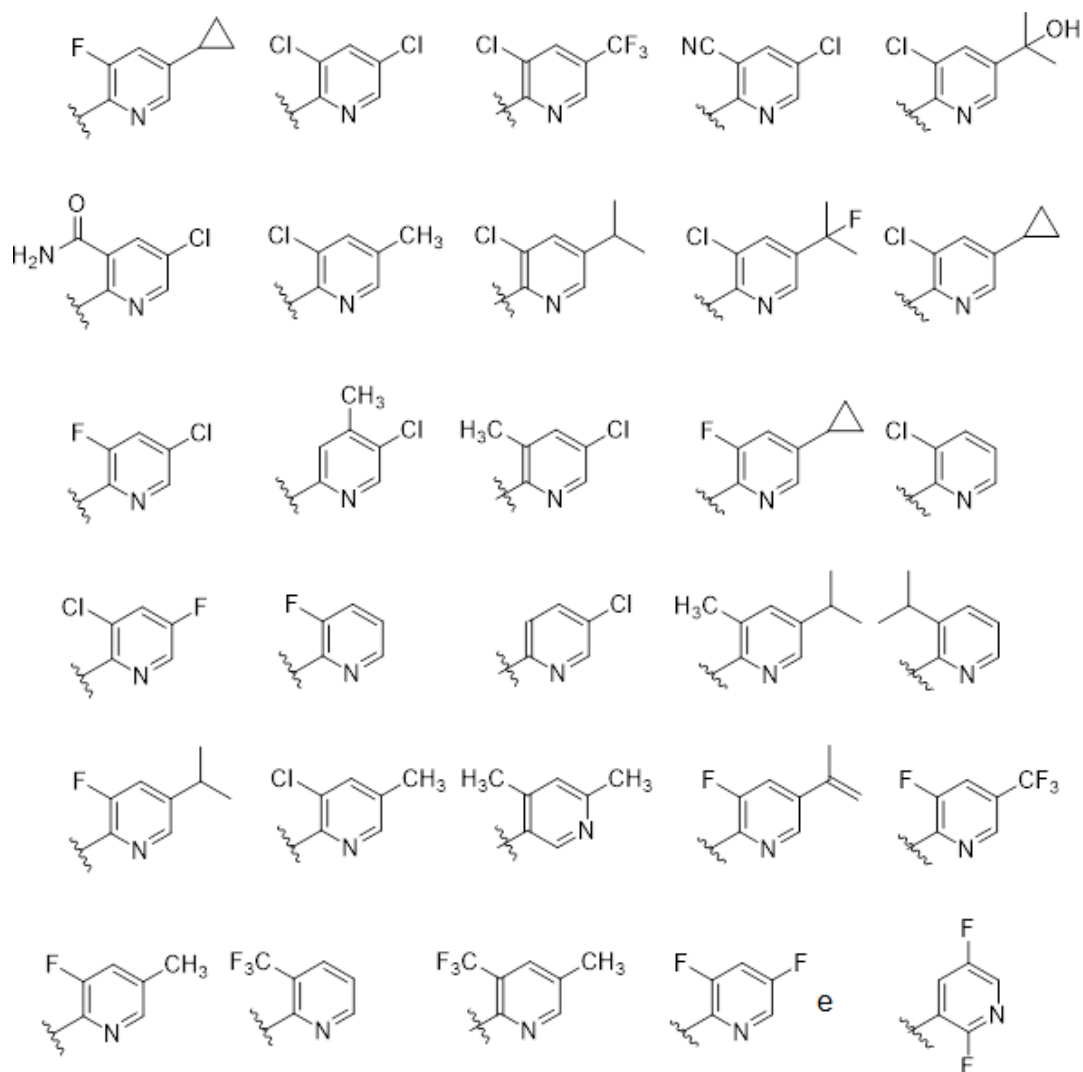
H; o vértice do anel e é  $C(R^{2e})$  e  $R^{2a}$  e  $R^{2e}$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi e halogênio.

[0086] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em algumas outras modalidades, o subscrito n é 0, 1 ou 2 e cada  $R^5$ , quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN,  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{1-4}$  alcóxi. Em ainda outras modalidades selecionadas, o subscrito n é 0, 1 ou 2 e cada  $R^5$ , quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN,  $CH_3$  e  $OCH_3$ .

[0087] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em algumas outras modalidades, o subscrito m é 0, 1 ou 2 e cada  $R^3$ , quando presente, é  $C_{1-4}$  alquila.

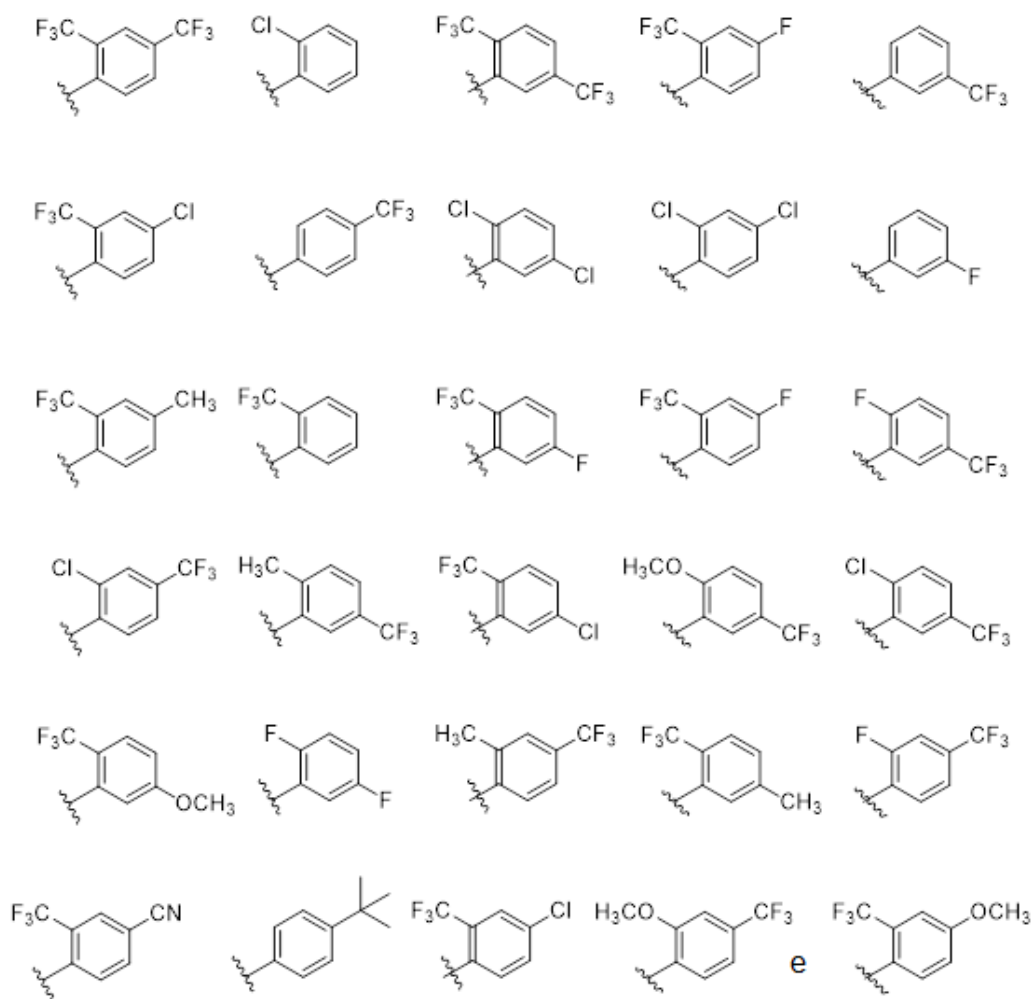
[0088] Em um grupo particular de modalidades dos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila ou piridila, em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ ; os vértices dos anéis a e b são CH;  $R^{2b}$  é H; o vértice do anel e é  $C(R^{2e})$  e  $R^{2a}$  e  $R^{2e}$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi e halogênio; m é 0, 1 ou 2 e cada  $R^3$ , quando presente, é  $CH_3$ ; n é 0, 1 ou 2 e cada  $R^5$ , quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN,  $CH_3$  e  $OCH_3$ .

[0089] Em algumas modalidades dos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em

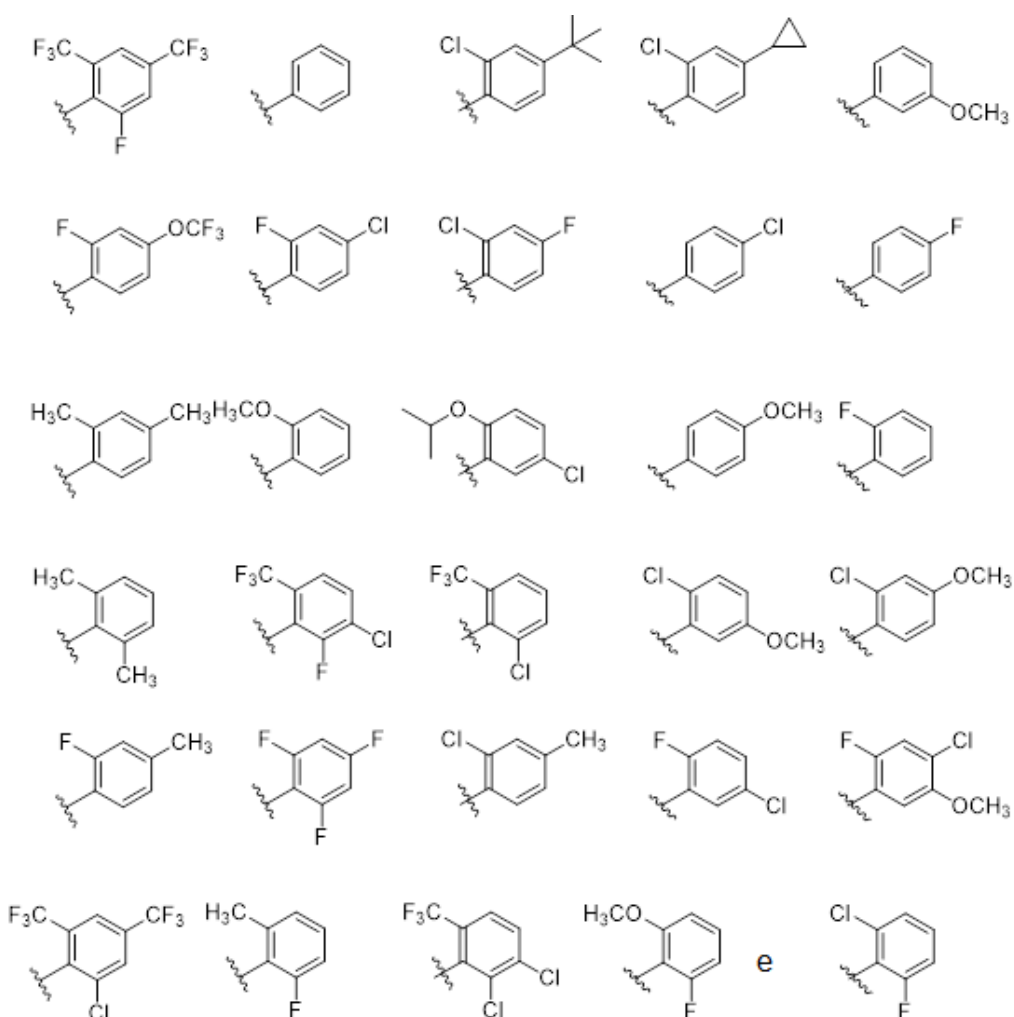


[0090] Em algumas modalidades dos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos,  $-X^1-R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:

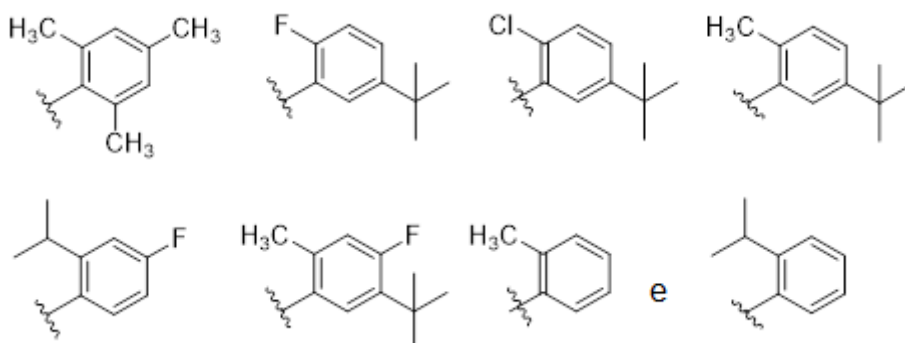




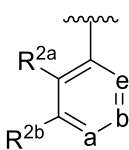
[0092] Em algumas modalidades dos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

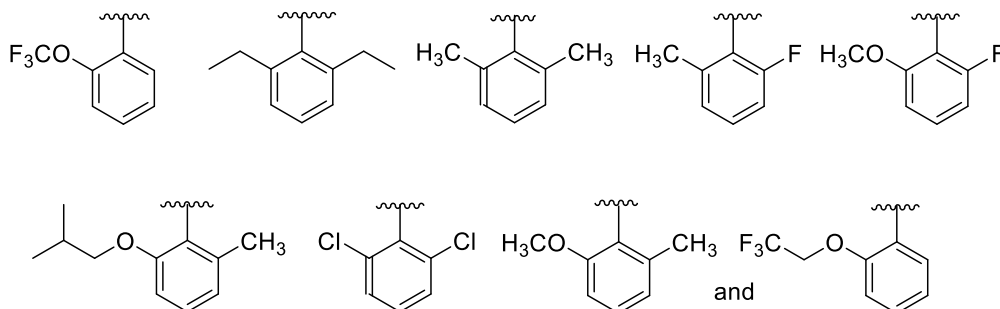


[0093] Em algumas modalidades dos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0094] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em

algumas outras modalidades, o grupo  é selecionado a partir do grupo que consiste em



[0095] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, n é 0.

[0096] Com referência aos compostos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, bem como qualquer uma das modalidades indicadas acima, em algumas outras modalidades, o subscrito n é 2 e os dois grupos R<sup>3</sup> estão sobre o mesmo átomo de carbono e são combinados para formar oxo (=O).

[0097] Em algumas modalidades, o composto da presente invenção é um composto descrito na seção de Exemplos e nas Tabelas em anexo.

### **Preparação dos Compostos**

[0098] Determinados compostos da invenção podem ser preparados ao seguir a metodologia conforme descrito na seção de Exemplos aqui. Além disso, as sínteses de determinados compostos intermediários que são úteis na preparação dos compostos da invenção também é descrita.

### **Composições Farmacêuticas**

[0099] Além dos compostos fornecidos acima, as composições para modular a atividade de C5a em seres humanos e animais conterão,

tipicamente, um carreador ou um diluente farmacêutico.

[00100] O termo "composição", conforme usado aqui, se destina a abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. "Farmaceuticamente aceitável" significa que o carreador, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o receptor dos mesmos.

[00101] As composições farmacêuticas para administração dos compostos da presente invenção podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia e administração de medicamentos. Todos os métodos incluem a etapa de colocar o ingrediente ativo em associação com o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De modo geral, as composições farmacêuticas são preparadas ao manter uniforme e intimamente o ingrediente ativo em associação com um carreador líquido ou um carreador sólido finamente dividido ou ambos e, então, se necessário, o produto é moldado na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto ativo em questão é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou a condição patológica.

[00102] As composições farmacêuticas que contêm o ingrediente ativo podem estar em uma forma apropriada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões e auto emulsificações, conforme descrito no Pedido de Patente Norte-Americana 2002-0012680, cápsulas duras ou moles, xaropes, elixires, soluções, adesivo bucal, gel oral, goma de mascar, comprimidos mastigáveis, pó

efervescente e comprimidos efervescentes. As composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a manufatura de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, antioxidantes e agentes conservantes, a fim de obter preparados farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo misturado com excipientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos que são apropriados para a manufatura de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como celulose, dióxido de silício, óxido de alumínio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, glicose, manitol, sorbitol, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, PVP, celulose, PEG, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser sem revestimento ou podem ser revestidos, entericamente ou de outra maneira, por meio de técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e, deste modo, propiciar uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos por meio das técnicas descritas nas Patentes Norte-Americanas N<sup>os</sup> 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para a liberação controlada.

[00103] As formulações para o uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura nas quais o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina

mole nas quais o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite. Além disso, as emulsões podem ser preparadas com um ingrediente não miscível em água, tais como óleos, e estabilizadas com tensoativos tais como mono-diglicerídeos, ésteres de PEG e assim por diante.

[00104] As suspensões aquosas contêm os materiais ativos misturados com excipientes apropriados para a manufatura de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carbóxi metil celulose sódica, metil celulose, hidróxi propil metil celulose, alginato de sódio, polivinil pirrolidona, goma tragacanto e goma de acácia; os agentes de dispersão ou umectantes podem ser um fosfatídeo natural, por exemplo, lecitina, ou produtos da condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos da condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileno oxietanol, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como mono-oleato polioxietileno sorbitol, ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, benzoato de p-hidróxi etila ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[00105] As suspensões oleosas podem ser formuladas ao suspender o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles indicados acima, e os

agentes flavorizantes podem ser adicionados para obter um preparado oral palatável. Estas composições podem ser preservadas mediante adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

[00106] Os pós e os grânulos dispersíveis apropriados para a preparação de uma suspensão aquosa mediante adição da água fornecem o ingrediente ativo misturado com um agente de dispersão ou umectante, o agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão apropriados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

[00107] As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões do tipo óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina ou misturas líquidas dos mesmos. Os agentes emulsificantes apropriados podem ser gomas naturais, por exemplo, goma de acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos naturais, por exemplo, feijão soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e os produtos da condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e flavorizantes.

[00108] Os xaropes e os elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante e agentes flavorizantes e corantes. As soluções orais podem ser preparadas em combinação, por exemplo, com ciclodextrina, PEG e tensoativos.

[00109] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Tal suspensão

pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida ao usar os agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão apropriados que foram mencionados acima. O preparado injetável estéril também pode ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril em um diluente ou um solvente parentericamente aceitável atóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução do Ringer e uma solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tal como ácido oleico, podem ser usados na preparação dos compostos injetáveis.

[00110] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Tais composições podem ser preparadas ao misturar o fármaco com um excipiente não irritante apropriado o qual é sólido em temperaturas normais, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis. Além disso, os compostos podem ser administrados através da aplicação ocular por meio de soluções ou pomadas. Além disso, a aplicação transdérmica dos presentes compostos pode ser realizada por meio de emplastos iontoforéticos e assim por diante. Para uso tópico, são empregados cremes, pomadas, geleias, soluções ou suspensões, etc., os quais contêm os compostos da presente invenção. Conforme usado aqui, a aplicação tópica também deve incluir o uso de colutórios bucais e líquidos para gargarejo.

[00111] Os compostos da presente invenção também podem ser acoplados a um suporte, isto é, um polímero apropriado como carreador

para um fármaco alvo. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidróxi-propil-metacrilamida-fenol, poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol ou óxido de polietileno-polilisina substituídos por resíduos de palmitoíla. Além disso, os compostos da invenção podem ser acoplados a um suporte que é uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para obter liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos polilático e poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros em blocos reticulados ou anfipáticos de hidrogéis. Polímeros e as matrizes poliméricas semipermeáveis podem ser formados como artigos moldados, tais como válvulas, stents, tubos, próteses e assim por diante. Em uma modalidade da invenção, o composto da invenção é acoplado a um polímero ou a uma matriz polimérica semipermeável que é formada como um stent ou um dispositivo de stent-enxerto.

[00112] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser formuladas com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em corticosteroides, esteroides, imunossuppressores, agonistas de imunoglobulina G, inibidores de dipeptidil peptidase IV, antagonistas do receptor de antígeno-3 da função linfocítica, ligantes de Interleucina-2, inibidores de ligante de Interleucina-1 beta, inibidores da subunidade alfa do receptor de IL-2, estimuladores de genes de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de antitripsina 1 alfa, antagonistas de receptores de canabinoide, inibidores de histona desacetilase, inibidores de proteína quinase AKT, inibidores de CD20, inibidores de tirosina quinase Abl, inibidores de tirosina quinase JAK, inibidores de ligante de TNF alfa, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inibidores de proteassoma, moduladores de CD3,

inibidores da família Hsp 70, agonistas de imunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, inibidores de ligante do fator de crescimento de tecido conjuntivo, inibidores de caspase, ligantes de hormônios adrenocorticotróficos, inibidores de tirosina quinase Btk, inibidores de subcomponente de Complemento C1s, agonistas do receptor de eritropoietina, inibidores de ligante de estimulador de linfócitos B, inibidores de quinase-2 dependentes de ciclina, estimuladores de ligante 1 de glicoproteína P-selectina, inibidores de mTOR, inibidores do fator 2 de alongamento, inibidores da molécula de adesão celular, agonistas do fator XIII, inibidores de calcineurina, agonistas de imunoglobulina G1, inibidores de monofosfato de inosina desidrogenase, inibidores de subcomponente do Complemento C1s, moduladores de timidina quinase, moduladores de linfócitos T de proteína-4 citotóxicos, antagonistas do receptor de angiotensina II, moduladores do receptor de angiotensina II, antagonistas do receptor 12A da superfamília de TNF, antagonistas de CD52, inibidores de adenosina desaminase, inibidores de antígeno CD6 de diferenciação de células T, ligantes de FGF-7, inibidores de di-hidro-orotato desidrogenase, inibidores de tirosina quinase Syk, antagonistas do receptor de interferon do tipo I, inibidores de ligante de alfa interferon, inibidores do fator inibidor da migração de macrófagos, antagonistas de Integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína protease, inibidores de quinase p38 MAP, inibidores do gene TP53, inibidores de toxina I de tipo Shiga, estimuladores de Fucosiltransferase 6, ligantes de Interleucina 22, inibidores de genes IRS1, estimuladores de proteína quinase C, inibidores de proteína C alfa quinase, antagonistas de CD74, antagonistas do receptor IIB de Fc de gama imunoglobulina, inibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetil manosamina quinase, ligantes de Cardiotrofina-1, inibidores de

elastase de leucócitos, antagonistas do receptor do ligante de CD40, moduladores do ligante de CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inibidores de lectina serina protease-2 de ligação à manana (MASP-2), inibidores do fator B, inibidores do fator D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas do receptor de células T, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de TIGIT, inibidores de TIM-3, inibidores de LAG-3, inibidores de VISTA, agonistas de STING, inibidores deIDO, moduladores do receptor de adenosina, inibidores de CD39, inibidores de CD73, antagonistas de receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR7, CCR9, CX3CR1 e CXCR6 e combinações dos mesmos.

[00113] Em algumas modalidades, os um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em obinutuzumabe, rituximabe, ocrelizumabe, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metil prednisolona, triancinolona acetona, álcool de triancinolona, mometasona, ancisonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona acetona, halcinonida, betametasona, fosfato de betametasona sódico, dexametasona, fosfato de dexametasona sódico, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato do fluprednido, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida e prednicarbato, GB-0998, imuglo, begelomabe, alefacepte, aldesleucina, gevoquizumabe, daclizumabe, basiliximabe, inolimomabe, perplasmídeo de beperminogênio, sirucumabe, tocilizumabe, clazaquizumabe,

mepolizumabe, fingolimode, panobinostate, triciribina, nilotinibe, imatinibe, tofacitinibe, momelotinibe, peficitinibe, itacitinibe, infliximabe, PEG-bHb-CO, etanercepte, ixazomibe, bortezomibe, muromonabe, otelixizumabe, gusperímus, brentuximabe vedotina, Ponesimode, KRP-203, FG-3019, enricasana, corticotropina, ibrutinibe, cinriza, conestate, metóxi polietileno glicol-epoetina beta, belimumabe, blisibimode, atacicepte, seliciclibe, neihulizumabe, everolímus, sirolímus, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumabe, catridecacog, ciclosporina, tacrolímus, voclosporina, voclosporina, canaquinumabe, micofenolato, mizoribina, CC-1145, TK-DLI, abatacepte, belatacepte, olmesartana medoxomila, esparsentana, TXA127, BIIB-023, alentuzumabe, pentostatina, itolizumabe, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinibe, anifrolumabe, sifalimumabe, BAX-069, BG-00011, losmapimode, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladarixina, PTX-9908, aganirseno, AF-703, sotrastaurina, sotrastaurina, milatuzumabe, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestate, ASKP-1240, BMS-986004, HF-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, Timoglobulina, laquinimode, remestemcel-L, imunoglobulina de antitimócitos de equino, Stempeucel, LIV-Gama, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairig, ProSORBA, pomalidomida, laquinimode, teplizumabe, FCRx, solnatida, foralumabe, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartana + propagermânio, ApoCell, canabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticorpo bivalente anti-CD3-toxina de difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel de Acthar e células T CD4+CD25+ reguladoras, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 e combinações dos mesmos. Outras

discussões sobre terapia combinada são incluídas na seção "Métodos de Uso" deste pedido.

### **Métodos de Uso**

[00114] Os compostos da invenção podem ser usados como agonistas, (de preferência) antagonistas, agonistas parciais, agonistas inversos, de receptores de C5a em uma variedade de contextos, *in vitro* e *in vivo*. Em uma modalidade, os compostos da invenção consistem no antagonista de C5aR que pode ser usado para inibir a ligação do ligante do receptor de C5a (por exemplo, C5a) ao receptor de C5a *in vitro* ou *in vivo*. De modo geral, tais métodos compreendem a etapa de contatar um receptor de C5a com uma quantidade suficiente de um ou mais moduladores do receptor de C5a, conforme fornecido aqui, na presença do ligante do receptor de C5a em uma solução aquosa e sob condições de outro modo apropriadas para ligação do ligante ao receptor de C5a. O receptor de C5a pode estar presente em uma suspensão (por exemplo, em uma membrana isolada ou em um preparado celular), em uma célula cultivada ou isolada, ou um tecido ou um órgão.

[00115] De preferência, a quantidade de modulador do receptor de C5a contatado com o receptor deve ser suficiente para inibir a ligação de C5a ao receptor de C5a *in vitro* conforme medido, por exemplo, ao usar um ensaio de ligação de radioligante, um ensaio de mobilização de cálcio ou um ensaio de quimiotaxia, conforme descrito aqui.

[00116] Em uma modalidade da invenção, os moduladores de C5a da invenção são usados para modular, de preferência inibir, a atividade de transdução de sinal de um receptor de C5a, por exemplo, mediante contato de ou mais compostos da invenção com um receptor de C5a (*in vitro* ou *in vivo*) sob condições apropriadas para ligação do(s) modulador(es) ao receptor. O receptor pode estar presente em uma solução ou uma suspensão, em um preparado de células cultivadas ou isoladas ou dentro de um paciente. Qualquer modulação da atividade

de transdução de sinal pode ser avaliada ao detectar um efeito sobre a mobilização de cálcio a partir dos íons de cálcio ou detectar um efeito sobre a quimiotaxia celular mediada pelo receptor de C5a. De modo geral, uma quantidade eficaz de moduladores de C5a é uma quantidade suficiente para modular a atividade de transdução de sinal do receptor de C5a *in vitro* dentro de um ensaio de mobilização de cálcio ou quimiotaxia celular mediada por receptor de C5a dentro de um ensaio de migração.

[00117] Quando os compostos da invenção são usados para inibir a quimiotaxia celular mediada por receptor de C5a, de preferência a quimiotaxia de leucócitos (por exemplo, neutrófilos), em um ensaio de quimiotaxia *in vitro*, tais métodos compreendem contatar os glóbulos brancos sanguíneos (em particular os glóbulos brancos sanguíneos de um primata, especialmente os glóbulos brancos sanguíneos humanos) com um ou mais compostos da invenção. De preferência, a concentração é suficiente para inibir a quimiotaxia dos glóbulos brancos sanguíneos em um ensaio de quimiotaxia *in vitro*, de modo que os níveis de quimiotaxia observados em um ensaio de controle sejam significativamente mais elevados, conforme descrito acima, do que os níveis observados em um ensaio ao qual um composto da invenção foi adicionado.

[00118] Em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção também podem ser usados no tratamento de pacientes que sofrem de condições que são responsivas à modulação do receptor de C5a. Conforme usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" abrange o tratamento modificador da doença e o tratamento sintomático, qualquer um dos quais pode ser profilático (isto é, antes do início dos sintomas, a fim de impedir, retardar ou reduzir a gravidade dos sintomas) ou terapêutico (isto é, após o início dos sintomas, a fim de reduzir a gravidade e/ou a duração dos sintomas). Conforme usado aqui, uma

condição é considerada como "responsiva à modulação do receptor de C5a" se a modulação da atividade do receptor de C5a resultar em redução da atividade inadequada de um receptor de C5a. Conforme usado aqui, o termo "pacientes" inclui primatas (especialmente seres humanos), animais de companhia domesticados (tais como cães, gatos, cavalos e assim por diante) e animais de criação (tais como bois, porcos, carneiros e assim por diante), com dosagens conforme descrito aqui.

Condições que Podem Ser Tratadas Pela Modulação de C5a:

[00119] Transtornos Autoimunes -- por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite, nefrite por lúpus, glomerulonefrite por lúpus, psoríase, doença de Crohn, vasculite, síndrome de intestino irritável, dermatomiosite, esclerose múltipla, asma brônquica, doença de depósito denso, pênfigo, penfigoide, escleroderma, miastenia grave, estados hemolíticos e trombocitopênicos autoimunes, síndrome de Goodpasture (e glomerulonefrite e hemorragia pulmonar associadas), C3-glomerulopatia, C3-glomerulonefrite, glomerulonefrite membranoproliferativa, doença de Kawasaki, nefropatia de IGs, imunovasculite, rejeição a enxerto tecidual, doença enxerto versus hospedeiro, rejeição hiperaguda a órgãos transplantados; e assim por diante.

[00120] Transtornos Inflamatórios e Condições Relacionadas -- por exemplo, neutropenia, sepse, choque séptico, mal de Alzheimer, esclerose múltipla, neutrofilia, derrame, doença inflamatória do intestino (IBD), inflamação associada a queimaduras graves, danos pulmonares e lesões de isquemia-reperfusão, osteodistrofia, bem como síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) (em adultos), transtorno obstrutivo pulmonar crônico (DPOC), síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), dermatite atópica, psoríase, urticária crônica e

síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), síndrome urêmica hemolítica, síndrome urêmica hemolítica atípica (aHUS). Também estão incluídas as sequelas patológicas associadas ao diabetes mellitus dependente de insulina (incluindo retinopatia diabética), nefropatia por lúpus, nefrite de Heyman, nefrite membranosa e outras formas de glomerulonefrite, respostas à sensibilidade de contato e inflamação resultantes de contato do sangue com superfícies artificiais que podem causar a ativação de complemento tal como ocorre, por exemplo, durante a circulação extracorpórea do sangue (por exemplo, durante hemodiálise ou através de uma máquina de circulação extracorpórea, por exemplo, em associação com cirurgia vascular, tal como em bypass de artéria coronária ou substituição de válvulas cardíacas) ou associadas ao contato com as superfícies de um outro vaso ou recipiente artificial (por exemplo, dispositivos de assistência ventricular, máquinas de circulação extracorpórea, tubulação de transfusão, sacos para armazenamento de sangue, plasmaferese, plaquetaferese e assim por diante). Também estão incluídas doenças relacionadas a lesões de isquemia/reperfusão, tais como aquelas que resultam de transplantes, incluindo transplante de órgão sólido, e síndromes, tais como lesão de reperfusão isquêmica, colite isquêmica e isquemia cardíaca. Os compostos da presente invenção também podem ser úteis no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (Hageman et al, *P.N.A.S.*102: 7227-7232, 2005).

[00121] Transtornos Cardiovasculares e Cerebrovasculares -- por exemplo, infarto do miocárdio, trombose coronariana, oclusão vascular, reoclusão vascular pós-cirúrgica, aterosclerose, lesão traumática do sistema nervoso central e doença cardíaca isquêmica. Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de um composto da invenção pode ser administrada a um paciente que está em risco de infarto do miocárdio ou trombose (isto é, um paciente que tenha um ou mais

fatores de risco reconhecidos para o infarto do miocárdio ou trombose tais como, porém sem limitações, histórico de obesidade, tabagismo, pressão arterial elevada, hipercolesterolemia, histórico de infarto do miocárdio ou trombose prévia ou genética) a fim de reduzir o risco de infarto do miocárdio ou trombose.

[00122] Doenças ou Transtornos Oncológicos -- por exemplo, melanoma, câncer de pulmão, linfoma, sarcoma, carcinoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, angiossarcoma, linfangiossarcoma, sinovioma, mesotelioma, meningioma, leucemia, linfoma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células transicionais, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células do fígado, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomioma, rabiomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma e fibroma.

[00123] Doenças Vasculíticas -- as doenças vasculíticas são caracterizadas pela inflamação dos vasos. A infiltração de leucócitos leva à destruição das paredes do vaso e acredita-se que a via do complemento desempenha um papel preponderante no início da migração de leucócitos, bem como os danos resultantes manifestados no local da inflamação (*Vasculitis*, segunda edição, editado por Ball and Bridges, Oxford University Press, páginas 47-53, 2008). Os compostos fornecidos na presente invenção podem ser usados no tratamento da vasculite leucoclastica, vasculite associada a anticorpos citoplásmicos anti-neutrófilos (ANCA), imunovasculite, granulomatose de Wegener, poliangiíte microscópica, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schonlein, poliarterite nodosa, glomerulonefrite rapidamente

progressiva (RPGN), crioglobulinemia, artrite de células gigantes (GCA), doença de Behcet e arterite de Takayasu (TAK).

[00124] Infecção por HIV e AIDS -- os moduladores do receptor de C5a fornecidos aqui podem ser usados para inibir a infecção pelo HIV, retardar a progressão da AIDS ou diminuir a gravidade dos sintomas ou da infecção pelo HIV e AIDS.

[00125] Transtornos Neurodegenerativos e Doenças Relacionadas - - dentro de outros aspectos, os antagonistas de C5a fornecidos aqui podem ser usados no tratamento de mal de Alzheimer, esclerose múltipla e declínio da função cognitiva associado à cirurgia de bypass cardiopulmonar e procedimentos relacionados.

[00126] Em uma modalidade da invenção, os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento das doenças selecionadas a partir do grupo que consiste em sepse (e transtornos associados), DPOC, artrite reumatoide, nefrite por lúpus e esclerose múltipla.

[00127] Os métodos de tratamento fornecidos aqui incluem, de modo geral, administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um ou mais compostos fornecidos aqui. Pacientes apropriados incluem pacientes que sofrem ou são suscetíveis (isto é, tratamento profilático) a um transtorno ou uma doença identificada aqui. Pacientes típicos para o tratamento conforme descrito aqui incluem mamíferos, em particular primatas e, especialmente, seres humanos. Outros pacientes apropriados incluem animais de companhia domesticados, tais como cão, gato, cavalo e assim por diante, ou um animal de criação, tal como bois, porcos, carneiros e assim por diante.

[00128] De modo geral, os métodos de tratamento fornecidos aqui compreendem administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um ou mais compostos fornecidos aqui. Em uma modalidade preferida, o(s) composto(s) da invenção é(são), de preferência, administrado(s) a um paciente (por exemplo, um ser humano) oral ou topicamente. A

quantidade eficaz pode ser uma quantidade suficiente para modular a atividade do receptor de C5a e/ou uma quantidade suficiente para reduzir ou aliviar os sintomas apresentados pelo paciente. De preferência, a quantidade administrada é suficiente para obter uma concentração plasmática do composto (ou metabólito ativo do mesmo, se o composto for um profármaco) alta o bastante para inibir de maneira detectável a quimiotaxia de glóbulos brancos sanguíneos (por exemplo, neutrófilos) *in vitro*. Os regimes de tratamento podem variar dependendo do composto usado e da condição particular a ser tratada; para o tratamento da maioria dos transtornos, uma frequência de administração de 4 vezes ao dia ou menos é preferida. De modo geral, um regime de dosagem de 2 vezes ao dia é mais preferido, em que dosagem uma vez ao dia é particularmente preferida. Será entendido, no entanto, que o nível de dose e o regime de tratamento para qualquer paciente particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde em geral, o sexo, a dieta, a duração da administração, a via de administração, a taxa de excreção, a combinação de medicamentos (isto é, outros medicamentos que são administrados ao paciente) e a gravidade da doença particular que é submetida à terapia, bem como o julgamento do médico que faz a prescrição. De modo geral, o uso da dose mínima suficiente para fornecer a terapia eficaz é preferido. Os pacientes podem, em geral, ser monitorados quanto à eficácia terapêutica usando critérios médicos ou veterinários apropriados para a condição que está sendo tratada ou prevenida.

[00129] Níveis de dosagem da ordem de cerca de 0,1 mg a cerca de 140 mg por quilograma de peso corporal por dia são úteis no tratamento ou na prevenção da condição que envolvem a atividade patogênica de C5a (cerca de 0,5 mg a cerca de 7 g por paciente humano por dia). A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os

materiais carreadores para produzir uma única forma de dosagem variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. As formas da unidade de dosagem conterão, em geral, entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg de um ingrediente ativo. Para os compostos administrados oral, transdérmica, intravenosa ou subcutaneamente, é preferível que uma quantidade suficiente do composto seja administrada para obter uma concentração sérica de 5 ng (nanogramas)/ml<sup>10</sup> µg (microgramas)/ml de soro, mais preferivelmente, composto suficiente para obter uma concentração séria de 20 ng<sup>1</sup> µg/ml de soro deve ser administrado e, ainda mais preferivelmente, composto suficiente para obter uma concentração sérica de 50 ng/ml a 200 ng/ml de soro deve ser administrado. Para injeção direta no sinóvio (para o tratamento de artrite) compostos suficientes devem ser administrados para obter uma concentração local de cerca de 1 micromolar.

[00130] A frequência da dosagem também pode variar dependendo do composto usado e da doença tratada em particular. No entanto, para o tratamento da maioria dos transtornos, um regime de dosagem de 4 vezes ao dia, três vezes ao dia ou menos é preferido, em que um regime de dosagem de uma vez ao dia ou 2 vezes ao dia é particularmente preferido. No entanto, será entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde em geral, o sexo, a dieta, a duração da administração, a via de administração e a taxa de excreção, a combinação de medicamentos (isto é, outros medicamentos que são administrados ao paciente), a gravidade da doença particular que é submetida à terapia e outros fatores, incluindo o julgamento do médico que faz a prescrição.

### **Terapia Combinada**

[00131] Os compostos presentemente descritos podem ser usados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são usados no tratamento, prevenção, supressão ou melhora das doenças ou condições para as quais os compostos e as composições da presente invenção são úteis. Um ou mais de tais agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados, através de uma via e em uma quantidade comumente usadas para tal, concomitante ou sequencialmente com um composto ou uma composição da presente invenção. Quando um composto ou uma composição da presente invenção é usada concomitantemente com um ou mais de outros fármacos, uma composição farmacêutica que contém tais outros fármacos, além do composto ou composição da presente invenção, é preferida. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais de outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um composto ou uma composição da presente invenção.

[00132] Exemplos de um ou mais agentes terapêuticos adicionais incluem corticosteroides, esteroides, imunossupressores, agonistas de imunoglobulina G, inibidores de dipeptidil peptidase IV, antagonistas do receptor de antígeno-3 da função linfocítica, ligantes de Interleucina-2, inibidores de ligante de Interleucina-1 beta, inibidores da subunidade alfa do receptor de IL-2, estimuladores de genes de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de antitripsina 1 alfa, antagonistas de receptores de canabinoide, inibidores de histona desacetilase, inibidores de proteína quinase AKT, inibidores de CD20, inibidores de tirosina quinase Abl, inibidores de tirosina quinase JAK, inibidores de ligante de TNF alfa, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inibidores de proteassoma, moduladores de CD3, inibidores da família Hsp 70, agonistas de imunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas do receptor-1 de

esfingosina-1-fosfato, inibidores de ligante do fator de crescimento de tecido conjuntivo, inibidores de caspase, ligantes de hormônios adrenocorticotróficos, inibidores de tirosina quinase Btk, inibidores de subcomponente de Complemento C1s, agonistas do receptor de eritropoietina, inibidores de ligante de estimulador de linfócitos B, inibidores de quinase-2 dependentes de ciclina, estimuladores de ligante 1 de glicoproteína P-seletina, inibidores de mTOR, inibidores do fator 2 de alongamento, inibidores da molécula de adesão celular, agonistas do fator XIII, inibidores de calcineurina, agonistas de imunoglobulina G1, inibidores de monofosfato de inosina desidrogenase, inibidores de subcomponente do Complemento C1s, moduladores de timidina quinase, moduladores de linfócitos T de proteína-4 citotóxicos, antagonistas do receptor de angiotensina II, moduladores do receptor de angiotensina II, antagonistas do receptor 12A da superfamília de TNF, antagonistas de CD52, inibidores de adenosina desaminase, inibidores de antígeno CD6 de diferenciação de células T, ligantes de FGF-7, inibidores de di-hidro-orotato desidrogenase, inibidores de tirosina quinase Syk, antagonistas do receptor de interferon do tipo I, inibidores de ligante de alfa interferon, inibidores do fator inibidor da migração de macrófagos, antagonistas de Integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína protease, inibidores de quinase p38 MAP, inibidores do gene TP53, inibidores de toxina I de tipo Shiga, estimuladores de Fucosiltransferase 6, ligantes de Interleucina 22, inibidores de genes IRS1, estimuladores de proteína quinase C, inibidores de proteína C alfa quinase, antagonistas de CD74, antagonistas do receptor IIB de Fc de gama imunoglobulina, inibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetil manosamina quinase, ligantes de Cardiotrofina-1, inibidores de elastase de leucócitos, antagonistas do receptor do ligante de CD40, moduladores do ligante de CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas

de TLR-2, inibidores de lectina serina protease-2 de ligação à manana (MASP-2), inibidores do fator B, inibidores do fator D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas do receptor de células T, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de TIGIT, inibidores de TIM-3, inibidores de LAG-3, inibidores de VISTA, agonistas de STING, inibidores deIDO, moduladores do receptor de adenosina, inibidores de CD39, inibidores de CD73, antagonistas de receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR7, CCR9, CX3CR1 e CXCR6 e combinações dos mesmos.

[00133] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional usado nos métodos terapêuticos aqui é selecionado a partir do grupo que consiste em obinutuzumabe, rituximabe, ocrelizumabe, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metil prednisolona, triancinolona acetona, álcool de triancinolona, mometasona, ancisonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona acetona, halcinonida, betametasona, fosfato de betametasona sódico, dexametasona, fosfato de dexametasona sódico, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato do fluprednideno, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida e prednicarbato, GB-0998, imuglo, begelomabe, alefacepte, aldesleucina, gevoquizumabe, daclizumabe, basiliximabe, inolimomabe, perplasmídeo de beperminogênio, sirucumabe, tocilizumabe, clazaquizumabe, mepolizumabe, fingolimode, panobinostate, triciribina, nilotinibe, imatinibe, tofacitinibe,

momelotinibe, peficitinibe, itacitinibe, infliximabe, PEG-bHb-CO, etanercepte, ixazomibe, bortezomibe, muromonabe, orelizumabe, guselmerumabe, brentuximabe vedotina, Ponesimode, KRP-203, FG-3019, enricasana, corticotropina, ibrutinibe, cinriza, conestate, metóxi polietileno glicol-epoetina beta, belimumabe, blisibimode, atacicepte, seliciclibe, neihulizumabe, everolímus, sirolímus, denileucina diftotox, LMB-2, natalizumabe, catridecacog, ciclosporina, tacrolímus, voclosporina, voclosporina, canaquinumabe, micofenolato, mizoribina, CC-1145, TK-DLI, abatacepte, belatacepte, olmesartana medoxomila, esparsentana, TXA127, BIIB-023, alentuzumabe, pentostatina, itolizumabe, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinibe, anifrolumabe, sifalimumabe, BAX-069, BG-00011, losmapimode, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladarixina, PTX-9908, aganirseno, AF-703, sotrastaurina, sotrastaurina, milatuzumabe, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestate, ASKP-1240, BMS-986004, HF-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, Timoglobulina, laquinimode, remestemcel-L, imunoglobulina de antitímocitos de equino, Stempeucel, LIV-Gama, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairig, ProSORBA, pomalidomida, laquinimode, teplizumabe, FCRx, solnatida, foralumabe, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartana + propagermânio, ApoCell, canabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticorpo bivalente anti-CD3-toxina de difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel de Acthar e células T CD4+CD25+ reguladoras, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 e combinações dos mesmos.

[00134] A doença ou o transtorno que está sendo tratado

determinará qual agente terapêutico adicional ou agentes terapêuticos adicionais são administrados mais apropriadamente em combinação com os compostos da presente invenção – tal determinação pode ser feita por aqueles versados na técnica.

[00135] A proporção em peso entre o composto da presente invenção e o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Em geral, uma dose eficaz de cada um será usada. Deste modo, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com um NSAID, a proporção em peso entre o composto da presente invenção e o NSAID geralmente variará a partir de cerca de 1.000:1 a cerca de 1:1.000, de preferência de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. As combinações de um composto da presente invenção e de outros ingredientes ativos geralmente também estarão dentro da faixa supracitada, porém, em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deve ser usada.

### **Aplicações Não Farmacêuticas**

[00136] Em um outro aspecto da invenção, os compostos da invenção podem ser usados em uma variedade de aplicações *in vitro* e *in vivo* não farmacêuticas. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser marcados e usados como sondas para a detecção e localização do receptor de C5a (preparados celulares ou amostras de seções teciduais). Os compostos da invenção também podem ser usados como controles positivos em ensaios de atividade do receptor de C5a, isto é, como padrões para determinar a capacidade de um agente candidato de se ligar ao receptor de C5a, ou como radio-rastreadores para imagiologia em tomografia por emissão de positrons (PET) ou tomografia computadorizada com emissão de fóton simples (SPECT). Tais métodos podem ser usados para caracterizar os receptores de C5a em indivíduos vivos. Por exemplo, um modulador do receptor de C5a pode ser marcado ao usar qualquer uma de uma

variedade de técnicas bem conhecidas (por exemplo, radiomarcadores com um radionuclídeo, tal como trítio) e incubadas com uma amostra durante um tempo de incubação apropriado (por exemplo, determinado ao ensaiar primeiramente um curso do tempo de ligação). Depois da incubação, o composto não ligado é removido (por exemplo, por meio de lavagem) e o composto ligado é detectado ao usar qualquer método apropriado para o marcador empregado (por exemplo, autorradiografia ou contagem por cintilação para compostos radiomarcados; métodos espectroscópicos podem ser usados para detectar grupos luminescentes e grupos fluorescentes). Como um controle, uma amostra combinada que contém o composto marcado e uma quantidade maior (por exemplo, maior do que 10 vezes) de composto não marcado pode ser processada da mesma maneira. Uma quantidade maior de marcador detectável restante na amostra de teste do que no controle indica a presença do receptor de C5a na amostra. Ensaios de detecção, incluindo autorradiografia do receptor (mapeamento de receptor) do receptor de C5a em amostras de células ou tecidos cultivados, podem ser executados conforme descrito por Kuhar nas seções 8.1.1 a 8.1.9 de *Current Protocols in Pharmacology* (1998) John Wiley & Sons, New York.

[00137] Os compostos fornecidos aqui também podem ser usados dentro de uma variedade de métodos bem conhecidos de separação de células. Por exemplo, os moduladores podem ser ligados à superfície interna de uma placa de cultura tecidual ou um outro suporte para uso como ligantes de afinidade para imobilização e, deste modo, isolamento dos receptores de C5a (por exemplo, o isolamento de células que expressam o receptor) *in vitro*. Em uma aplicação preferida, um modulador ligado a um marcador fluorescente, tal como fluoresceína, é contactado com as células as quais são, então, analisadas (ou isoladas) através de classificação de células ativada por fluorescência (FACS).

## **EXEMPLOS**

[00138] Os exemplos a seguir são oferecidos para ilustrar, mas não limitar, a invenção reivindicada.

[00139] Os reagentes e os solventes usados a seguir podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, tal como a Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN foram registrados em um espectrômetro NMR de 400 MHz Varian Mercury. Os picos significativos são obtidos em relação ao TMS e tabulados na ordem: multiplicidade (s, singuleto; d, duplete; t, tripleto; q, quadruplete; m, multiplete) e número de prótons. Os resultados da espectrometria de massa são relatados como a proporção entre a massa e a carga, seguido pela abundância relativa de cada íon (entre parênteses). Nos exemplos, um único valor de m/e é relatado para o íon de M+H (ou, conforme indicado, M-H) que contém os isótopos atômicos mais comuns. Os padrões de isótopos correspondem à fórmula prevista em todos os casos. A análise de espectrometria de massa com ionização por eletropulverização (ESI) foi realizada em um espectrômetro de massa de eletropulverização Hewlett-Packard MSD usando HP1100 HPLC para aplicação da amostra. Normalmente, o analito foi dissolvido em metanol a 0,1 mg/ml e 1 microlitro foi infundido com o solvente de distribuição no espectrômetro de massa, com uma varredura a partir de 100 a 1.500 Daltons. Todos os compostos puderam ser analisados no modo de ESI positivo ao usar acetonitrila/água com ácido fórmico a 1 % como solvente de distribuição. Os compostos indicados a seguir também puderam ser analisados no modo de ESI negativo ao usar  $\text{NH}_4\text{OAc}$  a 2 mM em acetonitrila/água como sistema de distribuição.

[00140] As abreviaturas a seguir são usadas nos exemplos e por toda a descrição da invenção:

EtOH: Etanol

EtONa: Etóxido de sódio

THF: Tetra-hidrofurano  
TLC: Cromatografia de camada fina  
MeOH: Metanol

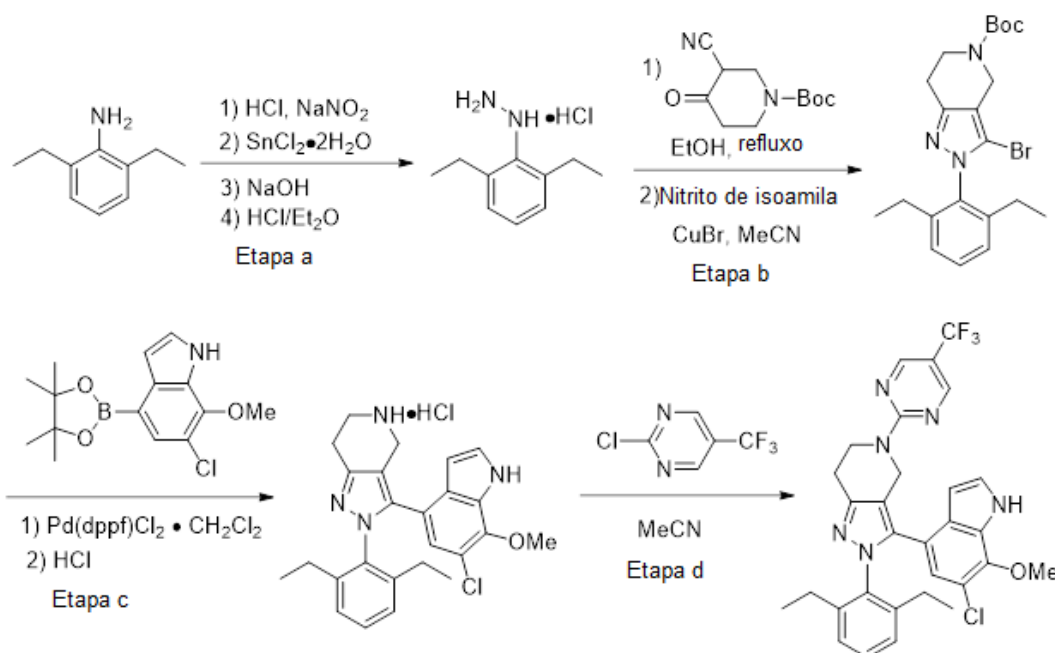
[00141] Os compostos dentro do escopo da presente invenção podem ser sintetizados conforme descrito a seguir usando uma variedade de reações conhecidas por aqueles versados na técnica. Aqueles versados na técnica também reconhecerão que métodos alternativos podem ser empregados para sintetizar os compostos alvo da presente invenção e que as abordagens descritas dentro do corpo deste documento não são exaustivas, mas constituem rotas amplamente aplicáveis e práticas aos compostos de interesse.

[00142] Determinadas moléculas reivindicadas nesta patente podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas e todas de tais variantes destes compostos são reivindicadas.

[00143] A descrição detalhada dos procedimentos experimentais usados para a síntese dos compostos chave neste texto leva a moléculas que são descritas pelos dados físicos que identificam as mesmas, bem como pelas ilustrações estruturais associadas às mesmas.

[00144] Aqueles versados na técnica também reconhecerão que, durante os procedimentos de trabalho padrão em química orgânica, ácidos e bases são frequentemente usados. Sais dos compostos precursores são, algumas vezes, produzidos se eles tiverem a acidez ou a basicidade intrínseca necessária durante os procedimentos experimentais descritos dentro desta patente.

**Síntese de intermediário 1: 3-(6-cloro-7-metóxi-1H-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina**



[00145] *Cuidado: A formação de diazônio poderia ser potencialmente perigosa, por favor manipule com cuidado e use equipamento protetor pessoal apropriado!*

[00146] Etapa a: A um frasco de 250 mL carregado com 90 mL de ácido clorídrico concentrado sob agitação magnética foi adicionada 2,6-dietilanilina (10,0 g, 67,0 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 30 min e esfriada com um banho de gelo-sal até que a temperatura interna atingisse  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de nitrito de sódio (5,5 g, 80,0 mmol) em água (60 mL) foi adicionada lentamente à mistura acima enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

[00147] Separadamente, cloreto de estanho (II) di-hidratado (31,6 g, 140,0 mmol) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 500 mL com 3 gargalos carregado com ácido clorídrico concentrado (60 mL) sob agitação mecânica. A solução resultante foi, então, esfriada com um banho de gelo.

[00148] A suspensão de diazônio foi, então, filtrada no frasco de 500 mL que contém a solução de cloreto de estanho fria com agitação vigorosa. Após 90 min, a mistura de reação foi transferida para um

frasco de Erlenmeyer de 500 mL e o frasco foi enxaguado com água (20 mL) e clorofórmio (8 mL). A mistura combinada foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A camada líquida inteira foi decantada para proporcionar um sólido úmido. O material recuperado foi seco *in vacuo* durante um dia e, então, transferido para um frasco de fundo redondo de 500 mL com 3 gargalos equipado com um agitador mecânico suspenso e agitado com éter (180 mL). A mistura resultante foi esfriada em um banho de gelo e solução de NaOH (10 N, 30 mL) foi adicionada lentamente à mistura acima enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de 12 °C. Após a adição, a mistura foi deixada descansar durante 2 h sobre gelo. A camada de éter foi decantada em um frasco de 500 mL e uma corrente de cloreto de hidrogênio gasoso foi borbulhada na solução de éter enquanto se agitava. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração para proporcionar cloridrato de (2,6-dietilfenil)hidrazina. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 165,1, encontrado 165,1.

[00149] Etapa b: *N,N*-di-isopropiletilamina (8 mL, 46,0 mmol) foi adicionada a uma mistura de cloridrato de (2,6-dietilfenil)hidrazina (8 g, 39,9 mmol), 3-ciano-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5 g, 22,3 mmol) e EtOH (60 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada sob refluxo durante 3 h. Ácido acético glacial (12 mL, 208 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada sob refluxo durante mais 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaOH (2 N), salmoura e seco sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 5 a 55 % em hexanos) para proporcionar 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub> N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 371,2, encontrado 371,2.

[00150] *Cuidado: A formação de diazônio poderia ser potencialmente perigosa, por favor manipule com cuidado e use equipamento protetor pessoal apropriado!*

[00151] Nitrito de isopentila (4 mL, 28,6 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma mistura de 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (3 g, 8,1 mmol), CuBr (4 g, 27,9 mmol) e MeCN (50 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 25 % em hexanos) para proporcionar 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 434,1, encontrado 434,2.

[00152] Etapa c: Iodometano (1,5 mL, 24 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 4-bromo-2-cloro-6-nitrofenol (3,2 g, 12,7 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g, 21,7 mmol) em DMF (40 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada a 45 °C durante 4 h, diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 25 % em hexanos) para proporcionar 5-bromo-1-cloro-2-metóxi-3-nitrobenzeno. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrClNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 265,9, encontrado 265,9.

[00153] Uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1 M, 40 mL, 40 mmol) foi adicionada rapidamente a uma solução de 5-bromo-1-cloro-2-metóxi-3-nitrobenzeno (3,2 g, 12 mmol) em THF anidro (40 mL) sob N<sub>2</sub> e agitação vigorosa a -60 °C. A mistura de reação foi deixada

aquecer para  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h. A reação foi extinta com solução saturada aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 20 % em hexanos) para proporcionar 4-bromo-6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  259,9, encontrado 259,9.

[00154] A uma suspensão de 4-bromo-6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol (1,2 g, 4,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,4 g, 9,5 mmol) e KOAc (2,3 g, 23,4 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado complexo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  com diclorometano (600 mg, 0,73 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada ( $\text{N}_2$ ) durante 2 min e agitada a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavada com salmoura e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 5 a 20 % em hexanos) para proporcionar 6-cloro-7-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BClNO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  308,1, encontrado 308,1.

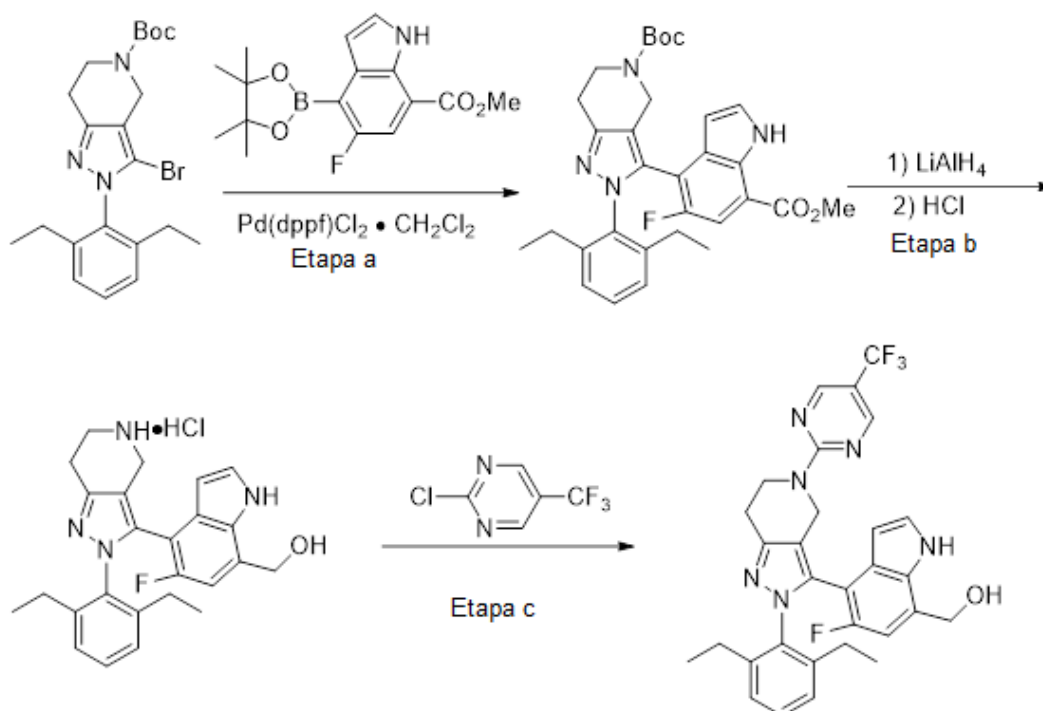
[00155] A uma suspensão de 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (600 mg, 1,4 mmol), 6-cloro-7-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (550 mg, 1,8 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (500 mg, 3,6 mmol) em *p*-dioxano (6 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) foi adicionado complexo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  com diclorometano (300 mg, 0,37 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada ( $\text{N}_2$ ) durante 2 min e agitada sob  $\text{N}_2$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavada com salmoura e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia

rápida em sílica-gel (EtOAc a 5 a 20 % em hexanos) para proporcionar 3-(6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 535,2,1, encontrado 535,2.

[00156] O 3-(6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila acima foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e carregado com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após a reação estar concluída, o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar cloridrato de 3-(6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 435,2, encontrado 435,2.

[00157] Etapa d: *N,N*-di-isopropiletilamina (0,2 mL, 1,15 mmol) foi adicionada a uma suspensão de cloridrato de 3-(6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (100 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (45 mg, 0,25 mmol) e Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0,27 mmol) em MeCN (10 mL) sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada a 75 °C durante 30 min. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de TLC preparativa (EtOAc a 40 % em hexanos), seguido por trituração em MeOH para proporcionar 3-(6-cloro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,06–7,27 (m, 4H), 6,62 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,42–6,49 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,10–2,40 (m, 4H), 0,80–1,08 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 581,2, encontrado 581,2.

**Síntese de intermediário 2: [4-[2-(2,6-dietilfenil)-5-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il]metanol**



[00158] Etapa a: Solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1 M, 341 mL, 341 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico (15,0 g, 56,8 mmol) em THF anidro (200 mL) sob  $N_2$  a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura e deixada aquecer para  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1,5 h. A mistura de reação foi extinta com solução saturada aquosa de  $NH_4Cl$  e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi acidificada com HCl aquoso a 1 N, diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre  $Na_2SO_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo bruto.

[00159] O resíduo bruto acima foi agitado em uma mistura de  $H_2SO_4$  (25 mL) em MeOH (250 mL) em refluxo durante 5 h. Ela foi, então, esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi diluído com EtOAc e salmoura. A camada

orgânica foi separada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 50 % em hexanos) para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 271,9, encontrado 271,9.

[00160] A uma suspensão de 4-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,900 g, 3,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,51 g, 5,94 mmol) e KOAc (1,62 g, 16,5 mmol) em DMSO (19 mL) foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (400 mg, 0,49 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada (N<sub>2</sub>) durante 2 min e agitada a 115 °C durante 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavada com salmoura e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 a 100 %/hexanos) para proporcionar 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BFNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 320,1, encontrado 320,1.

[00161] A uma suspensão de 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-di-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (1,00 g, 2,31 mmol), 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (740 mg, 2,31 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,28 g, 9,24 mmol) em *p*-dioxano (14 mL) e água (2,5 mL) foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (400 mg, 0,49 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada (N<sub>2</sub>) durante 2 min e agitada sob N<sub>2</sub> a 100 °C durante 2,5 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 70 % em hexanos) para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-metoxicarbonil-1*H*-indol-4-il)-6,7-di-hidro-

4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 547,2, encontrado 547,2.

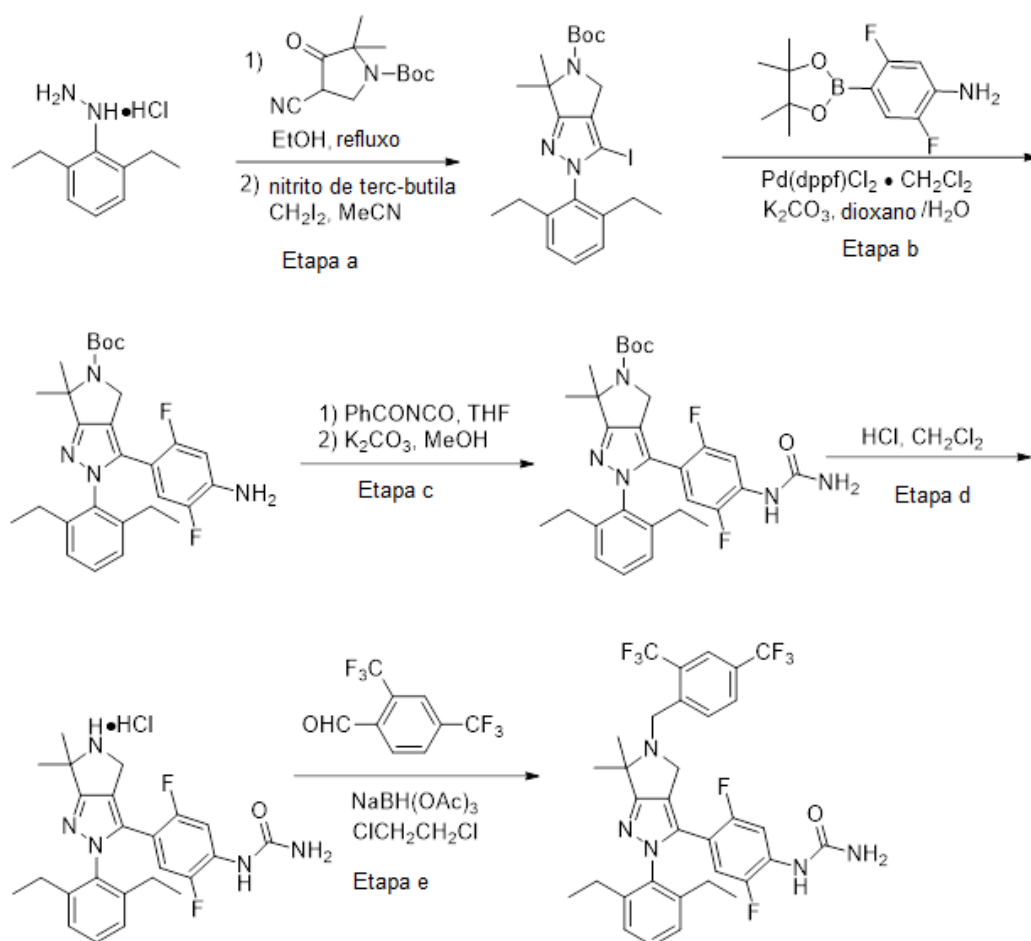
[00162] Etapa b: O 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-metoxicarbonil-1*H*-indol-4-il)-6,7-di-hidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butila acima (1,00 g, 1,83 mmol) foi dissolvido em THF (35 mL) e carregado com uma solução de LiAlH<sub>4</sub> em éter (1 M, 2,7 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 40 min. Ela foi, então, extinta com água, diluída com IPA / CHCl<sub>3</sub> (1 : 3), lavada com salmoura e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 90 % em hexanos) para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-3-[5-fluoro-7-(hidroximetil)-1*H*-indol-4-il]-6,7-di-hidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 519,2, encontrado 519,2.

[00163] O 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-(hidroximetil)-1*H*-indol-4-il)-6,7-di-hidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butila acima (650 mg, 1,25 mmol) foi dissolvido em diclorometano (13 mL) e carregado com HCl a 4 N em dioxano (35 mL, 140 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. Após a reação estar concluída, o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar cloridrato de [4-[2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]-5-fluoro-1*H*-indol-7-il]metanol. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 419,2, encontrado 419,2.

[00164] Etapa c: Trietilamina (1,50 mL, 10,7 mmol) foi adicionada a uma suspensão de cloridrato de [4-[2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]-5-fluoro-1*H*-indol-7-il]metanol (600 mg, 1,32 mmol) e 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (350 mg, 1,9 mmol) em MeCN (70 mL). A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante 30 min. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 90 % em hexanos) para proporcionar [4-[2-(2,6-dietilfenil)-5-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6,7-di-hidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]-5-fluoro-1*H*-indol-7-il]metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (br s, 1H), 8,47 (br s, 2 H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (d,  $J = 7,26$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,37 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,88 (m, 3H), 4,68 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,04 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,38–2,58 (m, 3H), 2,17 (sexteto,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 1,94 (sexteto,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 1,21 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,75 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  565,2, encontrado 565,2.

**Síntese de intermediário 3: 1-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)ureia**



[00165] Etapa a: Piridina (4,0 mL, 49,5 mmol) foi adicionada a uma mistura de cloridrato de (2,6-dietilfenil)hidrazina (5,0 g, 24,9 mmol), 4-ciano-2,2-dimetil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (5,0 g, 21,0 mmol) e EtOH (60 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada a 70 °C durante 24 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com solução de ácido cítrico aquosa, solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e seco sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado a partir de ciclo-hexano para proporcionar 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 385,2, encontrado 385,2.

[00166] *Cuidado: A formação de diazônio poderia ser potencialmente perigosa, por favor manipule com cuidado e use equipamento protetor pessoal apropriado!*

[00167] Nitrito de *tert*-butila (0,5 mL, 3,8 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma mistura de 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (1 g, 2,6 mmol), di-iodometano (1,5 mL, 18,6 mmol) e MeCN (15 mL) em um frasco de fundo redondo de 100 mL sob agitação magnética. A mistura resultante foi agitada a 45 °C durante 3 h antes de ser diluída com tolueno, lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH (3:1), salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 25 % em hexanos) para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 496,1, encontrado 496,2.

[00168] Etapa b: Uma mistura de 4-bromo-2,5-difluoroanilina (1,5 g,

7,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,2 g, 8,7 mmol), KOAc (1,8 g, 18,3 mmol) e complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (580 mg, 0,7 mmol) em dioxano (12 mL) foi agitada a 95 °C durante 2 h sob nitrogênio. A mistura foi, então, esfriada para a temperatura ambiente e filtrada sobre Celite. O filtrado foi coletado, concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 50 % em hexanos) para proporcionar 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 256,1, encontrado 256,2.

[00169] A uma suspensão de 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (0,7 g, 1,4 mmol), 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,7 g, 2,7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 7,2 mmol) em dioxano (10 mL) e água (2 mL) foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (300,0 mg, 0,37 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada (N<sub>2</sub>) durante 2 min e agitada sob N<sub>2</sub> a 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavada com salmoura, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 10 % em hexanos) para proporcionar 3-(4-amino-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 497,3, encontrado 497,5.

[00170] Etapa c: Uma mistura de 3-(4-amino-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila (0,5 g, 1,0 mmol) e isocianato de benzoíla (0,5 g, 3,4 mmol) em THF (10 mL) foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter 3-(4-(3-benzoilureido)-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-

hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butila.

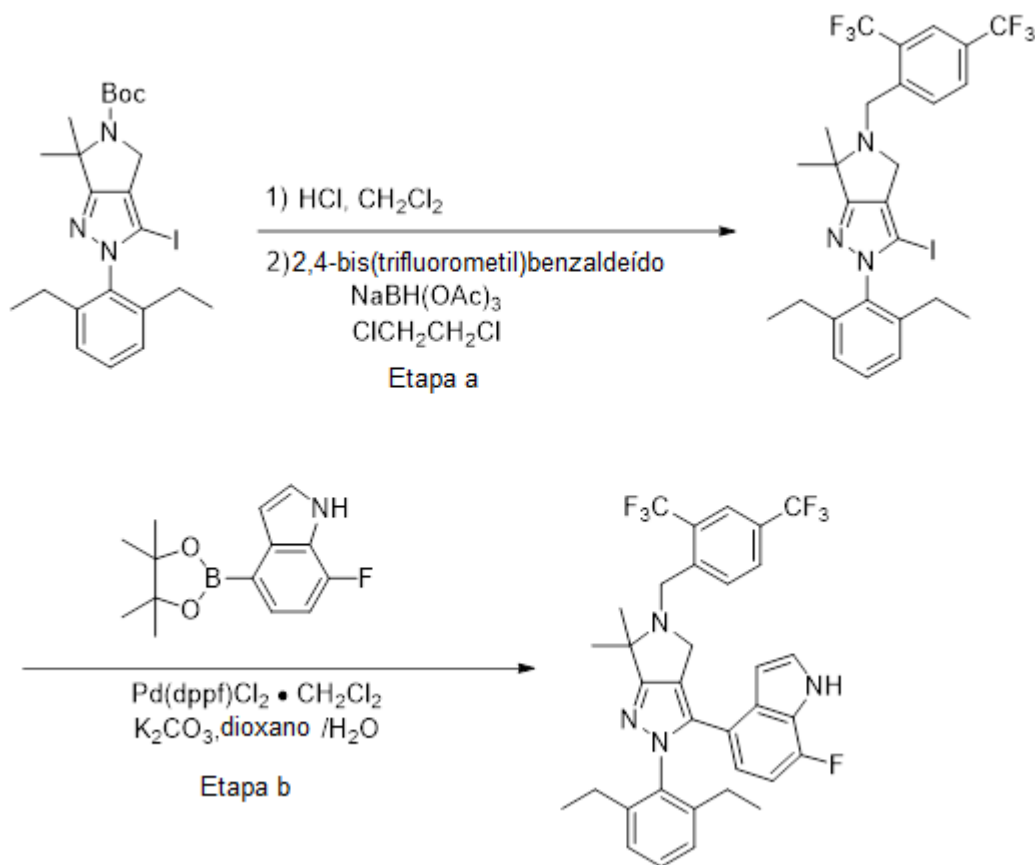
[00171] Uma mistura de 3-(4-(3-benzoilureído)-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butila (~1,0 mmol, a partir do acima) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 7,2 mmol) em MeOH (15 mL) foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente, seguido por 20 min a 50 °C. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 10 a 50 % em hexanos) para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(2,5-difluoro-4-ureidofenil)-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 540,3, encontrado 540,3.

[00172] Etapa d: O 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,6-di-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butila acima foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e carregado com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. Quando de término, o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar cloridrato de 1-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)ureia. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub> F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 440,2, encontrado 440,3.

[00173] Etapa e: *N,N*-di-isopropiletilamina (0,2 mL, 1,2 mmol) foi adicionada a uma suspensão de cloridrato de 1-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)ureia (0,1 g, 0,2 mmol) e 2,4-*bis*(trifluorometil)benzaldeído (0,2 g, 0,8 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) sob agitação magnética. Após agitação em temperatura ambiente durante 10 min, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,3 g, 1,4 mmol) foi adicionado aos poucos. A mistura resultante foi agitada a 45 °C durante 2 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa

de  $\text{NaHCO}_3$ , salmoura e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de TLC preparativa (EtOAc a 50 % em hexanos), seguido por HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , com TFA a 0,1 %) para proporcionar 1-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)ureia.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,88–7,98 (m, 2H), 7,75–7,83 (m, 1H), 7,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 6,79–6,85 (br, 1H), 6,40 (dd,  $J = 6,5, 12,1$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,20–2,34 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,06 (t,  $J = 7,6$  Hz, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_8\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  666,2, encontrado 666,2.

**Síntese de intermediário 4: 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol**



[00174] Etapa a: O 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,6-di-

hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butila acima foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e carregado com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. Quando de término, o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar cloridrato de 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 396,1, encontrado 396,2.

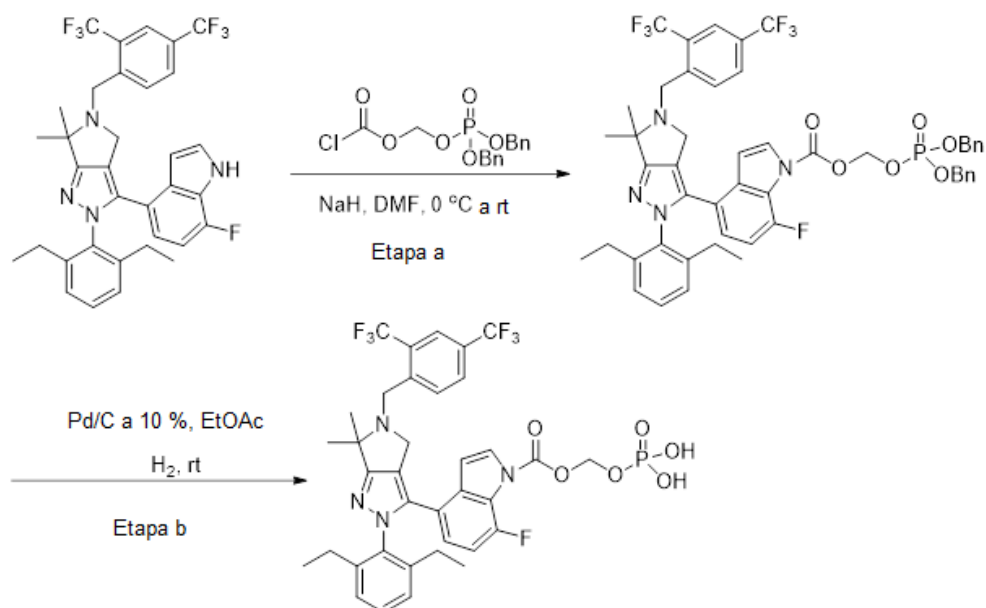
[00175] *N,N*-di-isopropiletilamina (0,3 mL, 1,73 mmol) foi adicionada a uma suspensão de cloridrato de 2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol (680 mg, 1,57 mmol) e 2,4-*bis*(trifluorometil)benzaldeído (800 mg, 3,3 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) sob agitação magnética. Após agitação em temperatura ambiente durante 10 min, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (800 mg, 3,77 mmol) foi adicionado aos poucos. A mistura resultante foi agitada a 45 °C durante 2 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 2 a 25 % em hexanos) para proporcionar 5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-3-iodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>IN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 622,1, encontrado 622,1.

[00176] Etapa b: A uma suspensão de 4-bromo-7-fluoro-1*H*-indol (1,00 g, 4,67 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 5,14 mmol) e KOAc (1,15 g, 11,7 mmol) em dioxano (15 mL) foi adicionado complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (416 mg, 0,51 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com N<sub>2</sub> durante 2 min e agitada a 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de Celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de

cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 30 % em hexanos) para proporcionar 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 262,1, encontrado 262,1.

[00177] Uma mistura de 5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-3-iodo-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol (200 mg, 0,32 mmol), 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (150 mg, 0,57 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg, 2,0 mmol) e complexo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com diclorometano (60 mg, 0,07 mmol) em dioxano (6 mL) e água (1 mL) foi agitada a 100 °C durante 5 h sob N<sub>2</sub>. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de um bloco de Celite. O filtrado foi coletado, concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 50 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 629,2, encontrado 629,2.

**Exemplo 1: Síntese de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (fosfonóxi)metila**

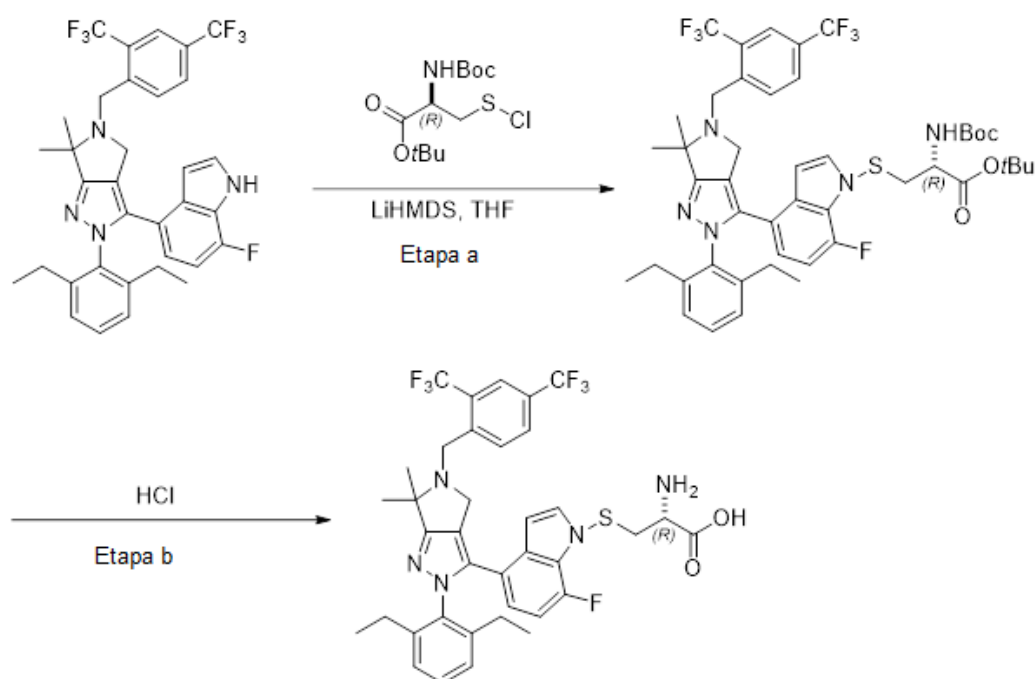


[00178] Etapa a: A uma solução agitada de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (240 mg, 0,35 mmol) em DMF foi adicionado NaH (60 %, 60 mg, 1,5 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, seguido pela adição de carbonocloridrato de dibenziloxifosforiloximetila (263 mg, 0,71 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 min. Após término da reação, a reação foi extinta com água, extraída com EtOAc, seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 50 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para  $\text{C}_{50}\text{H}_{47}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 963,3, encontrado 963,3.

[00179] Etapa b: A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metila (79 mg, 0,08 mmol) em acetato de etila (40 mL) foi adicionado Pd/C a 10 %

(100 mg) e hidrogenada sob 45 psi durante 20 min. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, enxaguada com EtOAc/MeOH a 1:1 (15 mL) e concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (fosfonóxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,6, 12,1 Hz, 1H), 6,56–6,66 (m, 2H), 5,70 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,35 (br, 2H), 2,14–2,22 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 783,2, encontrado 783,2.

**Exemplo 2: Síntese de (S)-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-L-cisteína**



[00180] Etapa a: A uma solução agitada de 3,3'-dissulfanodil(2*R*,2'*R*)-*bis*(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato) de

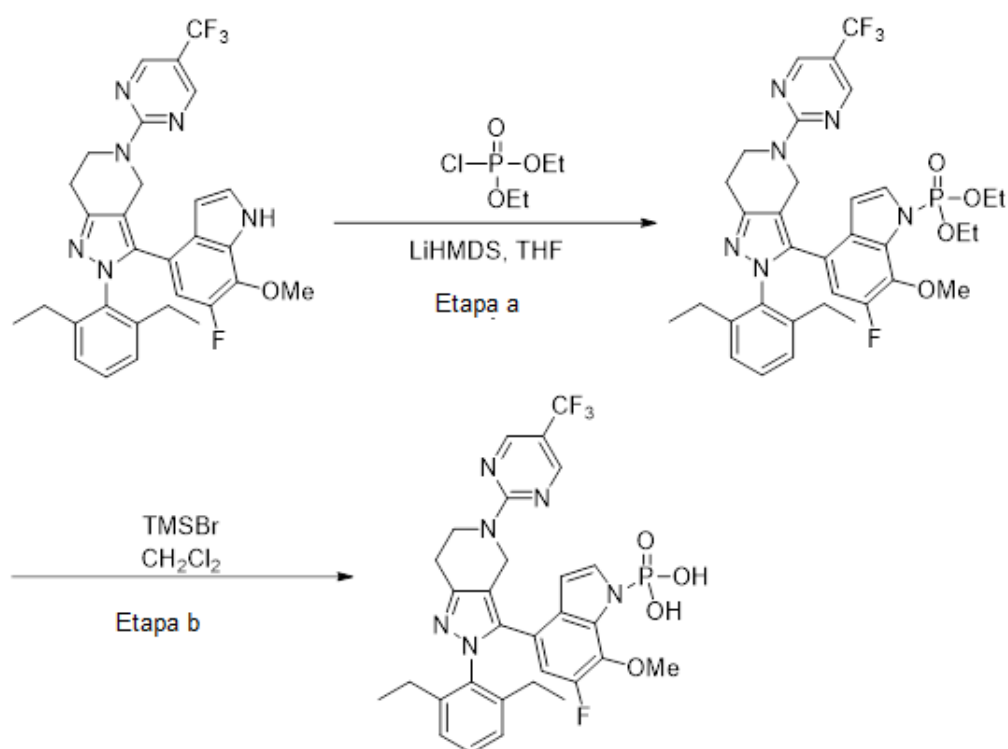
di-*terc*-butila (830 mg, 1,5 mmol) em dicloroetano (6 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de tionila (0,14 mL, 1,9 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 15 min para formar *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*S*-cloro-*L*-cisteinato de *terc*-butila, o qual foi usado diretamente na próxima etapa.

[00181] A uma solução agitada de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (240 mg, 0,35 mmol) em THF (10 mL) sob N<sub>2</sub> a -45 °C foi adicionada solução de LiHMDS a 1 M em THF (0,8 mL, 0,8 mmol). Após agitação durante 15 min a -45 °C, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*S*-cloro-*L*-cisteinato de *terc*-butila formado acima (~1,5 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 min. Após conclusão, a reação foi extinta com água, extraída com EtOAc, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 50 % em hexanos) para proporcionar (S)-(4-(5-(2,4-(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-cisteinato de *terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 904,4, encontrado 904,5.

[00182] Etapa b: A uma solução de (S)-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-cisteinato de *terc*-butila (220 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Após conclusão, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar (S)-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-*L*-cisteína. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (d, *J*

= 7,6 Hz, 1H), 7,98–8,10 (m, 2H), 7,63–7,66 (m, 2H), 7,22–7,37 (m, 2H), 6,97–7,03 (m, 1H), 6,63–6,68 (m, 1H), 6,43–6,47 (m, 1H), 4,71–4,86 (m, 5H), 4,07–4,27 (m, 3H), 3,14–3,33 (m, 2H), 2,37–2,49 (m, 2H), 2,02–2,26 (m, 2H), 1,85–1,94 (m, 6H), 1,25–1,42 (m, 3H), 0,77–0,84 (m, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{37}H_{37}F_7N_5O_2S$   $[M + H]^+$  748,3, encontrado 748,2.

**Exemplo 3: Síntese de ácido (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)fosfônico**

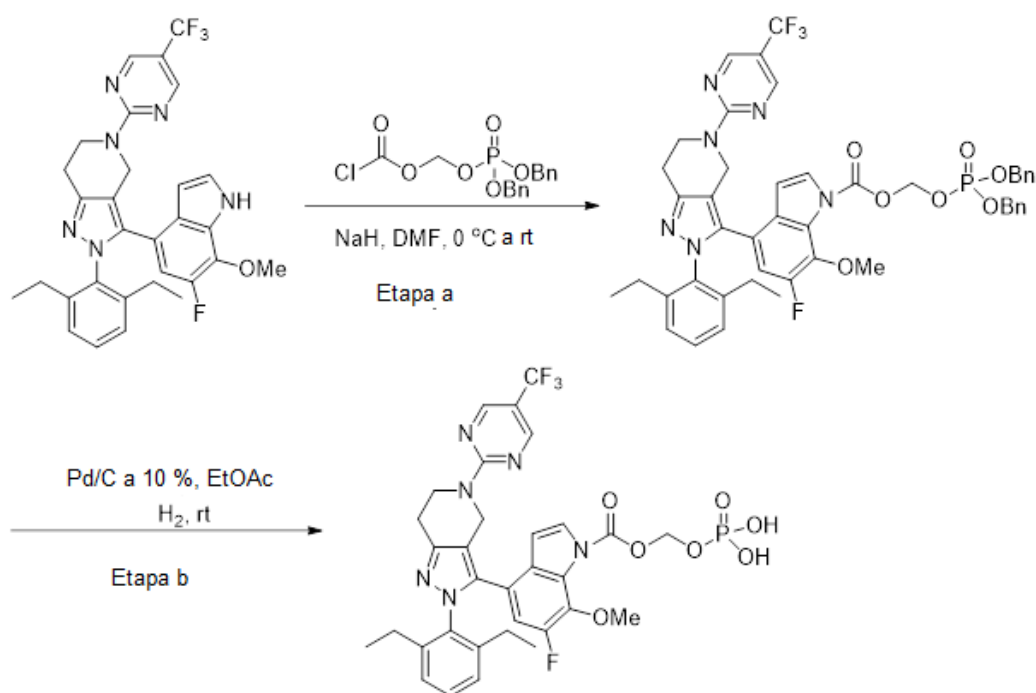


[00183] Etapa a: A uma solução agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (230 mg, 0,4 mmol) em THF (10 mL) sob  $N_2$  a  $-70$  °C foi adicionada solução de LiHMDS a 1 M em THF (0,6 mL, 0,6 mmol). Após agitação 15 min a  $-70$  °C, fosforocloridato de dietila (0,1 mL, 0,8 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, a mistura foi extinta com água, extraída com EtOAc, lavada com solução

saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 5 a 25 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)fosfonato de dietila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 701,3, encontrado 701,3.

[00184] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)fosfonato de dietila (75 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (6 mL) a 0 °C foi adicionado TMSBr (0,2 mL, 1,5 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h e, então, agitada a 40 °C de um dia para o outro. Após conclusão, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar ácido 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)fosfônico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,68 (dd, *J* = 2,5, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (br, 2H), 6,49–6,57 (m, 2H), 4,82–4,90 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,05–2,42 (m, 4H), 0,78–1,25 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 645,2, encontrado 645,4.

**Exemplo 4: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (fosfonóxi)metila**

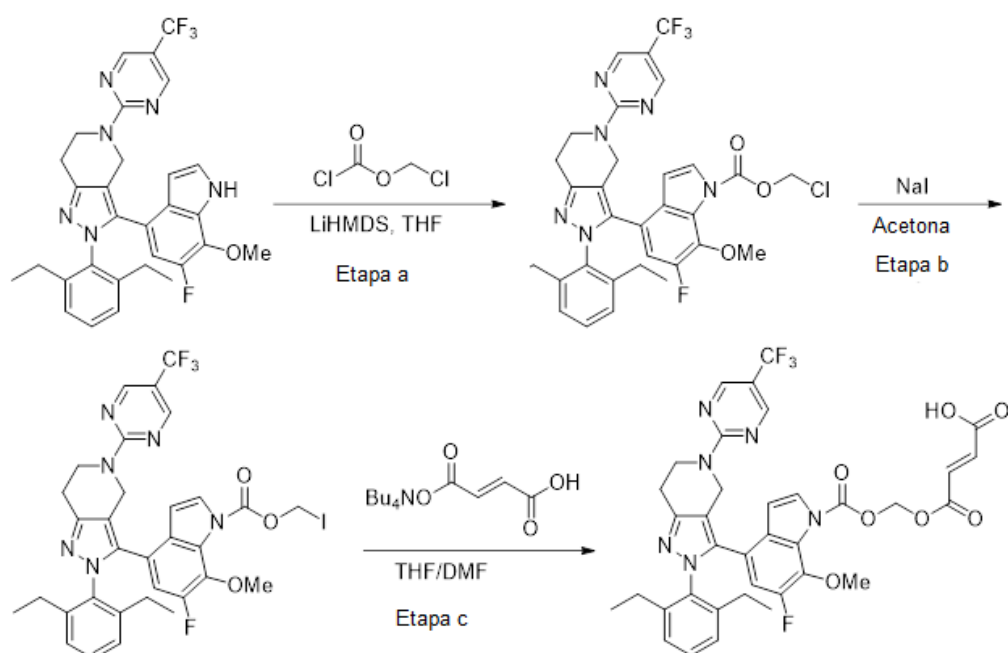


[00185] Etapa a: A uma solução agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (570 mg, 1,0 mmol) em DMF foi adicionado NaH (60 %, 60 mg, 1,5 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, seguido pela adição de carbonocloridrato de dibenziloxifosforiloximetila (526 mg, 1,42 mmol). A mistura resultante foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 min. Após conclusão, a mistura foi extinta com água, extraída com EtOAc, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 100 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 899,3, encontrado 899,3.

[00186] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de

((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metila (120 mg, 0,13 mmol) em acetato de etila (45 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (200 mg) e hidrogenada sob 50 psi durante 20 min. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, enxaguada com EtOAc/MeOH a 1:1 (15 mL), concentrada até secagem. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (fosfonóxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (br s, 2H), 6,59–6,64 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 4,74–4,86 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,05–2,42 (m, 4H), 0,76–1,28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 719,2, encontrado 719,2.

**Exemplo 5: Síntese de ácido (*E*)-4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)óxi)metóxi)-4-oxobut-2-enoico**



[00187] Etapa a: A uma solução agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-

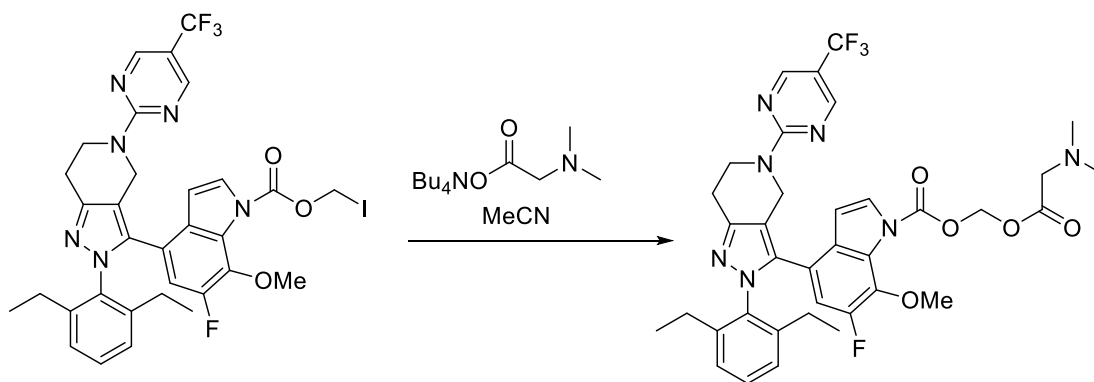
tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (280 mg, 0,5 mmol) em THF (10 mL) a -78 °C foi adicionada solução de LiHMDS a 1 M em THF (0,8 mL, 0,8 mmol). A mistura foi agitada a -78 °C durante 15 min, seguido pela adição de carbonocloridato de clorometila (80 µL, 0,9 mmol). A mistura resultante foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 min. Após conclusão, a mistura foi extinta com solução saturada aquosa de NH<sub>4</sub>Cl, extraída com EtOAc, seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometila, o qual foi diretamente na próxima etapa. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 657,2, encontrado 657,2.

[00188] Etapa a: NaI (350 mg, 2,33 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometila (300 mg, 0,46 mmol) em acetona (10 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 45 °C de um dia para o outro. Após conclusão, a mistura foi extinta com salmoura, extraída com EtOAc, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 5 a 25 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 749,1, encontrado 749,2.

[00189] Etapa c: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (50 mg, 0,07 mmol) em THF (5 mL) a 0 °C foi adicionado sal de tetrabutilamônio de ácido fumárico (25 mg, 0,07 mmol) em DMF (1 mL). A mistura resultante

foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar ácido (*E*)-4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)óxi)metóxi)-4-oxobut-2-enoico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (br s, 2H), 6,59–6,64 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 4,74–4,86 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,05–2,42 (m, 4H), 0,76–1,28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 737,2, encontrado 737,2.

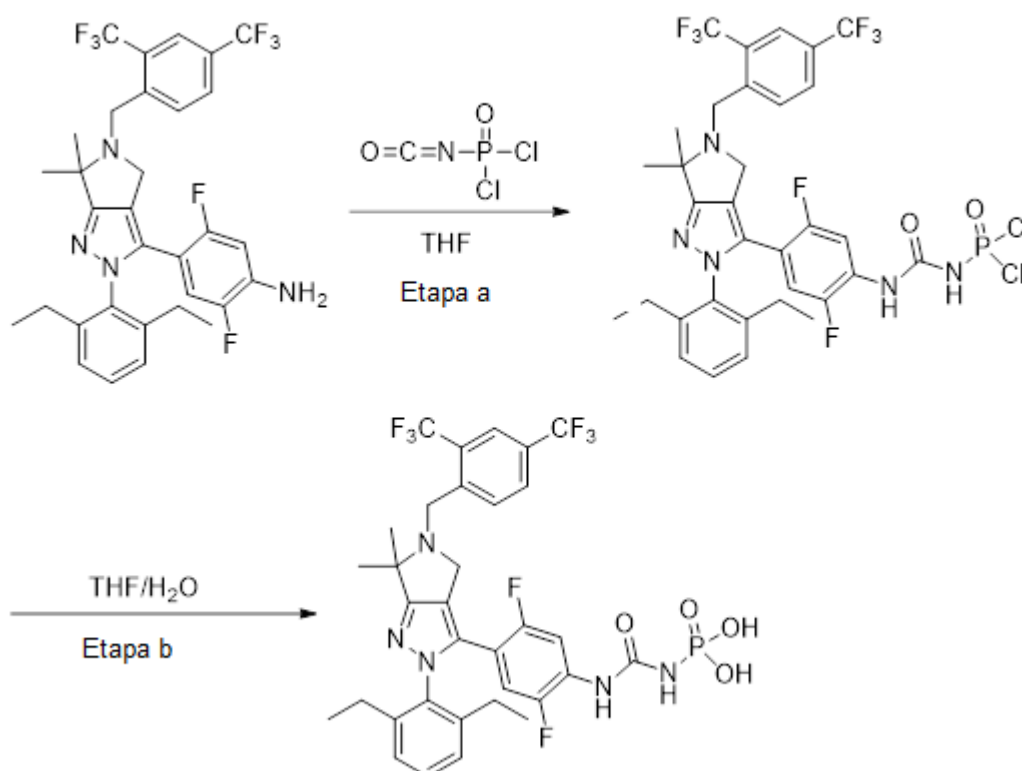
**Exemplo 6: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de((dimetilglicil)óxi)metila**



[00190] A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (40 mg, 0,06 mmol) em MeCN (5 mL) a 0 °C foi adicionado dimetilglicinato de tetrabutilamônio (20 mg, 0,06 mmol) em DMF (1 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, a mistura foi extinta com HCl a 1 N (0,1 mL, 0,1 mmol) e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-

4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)óxi)metila como sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (br s, 2H), 6,63–6,74 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,81–4,88 (br s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,45 (s, 5H), 2,95–3,03 (m, 5H), 2,05–2,42 (m, 4H), 0,76–1,28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 724,2, encontrado 724,2.

**Exemplo 7: Síntese de ácido ((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico**

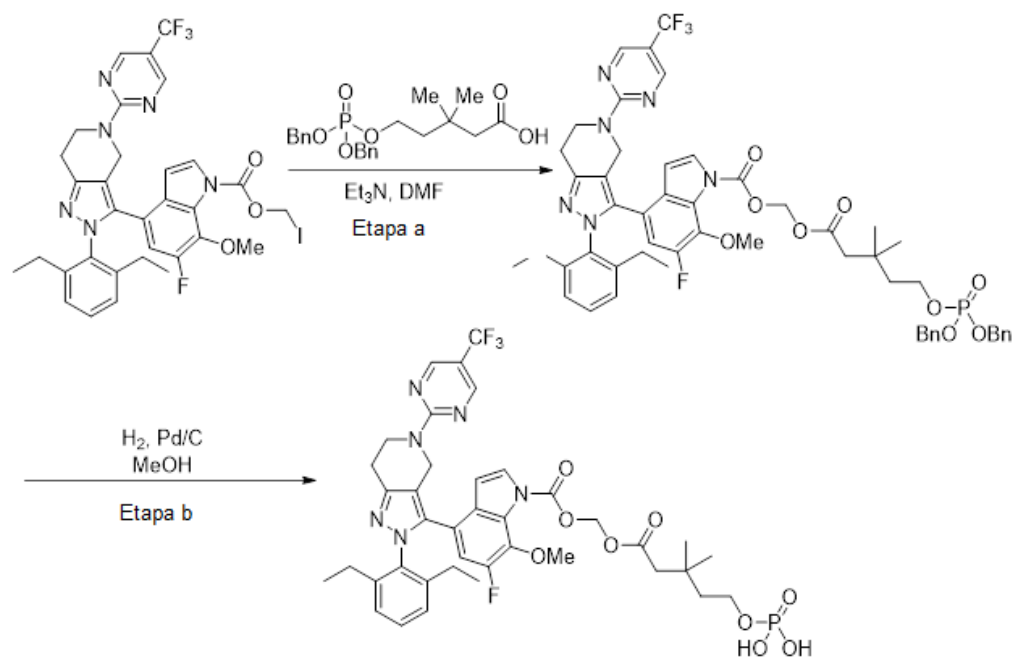


[00191] Etapa a: A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (100 mg, 0,16 mmol) em THF (6 mL) a –50 °C foi adicionado dicloreto fosforisocianatídico (0,04 mL, 0,41 mmol). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 h e, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado com hexanos para

proporcionar dicloreto ((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico, o qual foi usado diretamente na próxima etapa.

[00192] Etapa b: A uma solução do dicloreto ((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico acima (~0,16 mmol) em THF (6 mL) em temperatura ambiente foi adicionada água (3 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, seguido pela adição de NaOH a 1 N (0,5 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada durante mais 2 h. Após conclusão, a mistura foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar ácido ((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,92–8,08 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,45 (dd, *J* = 6,7, 11,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,24–3,48 (br, 2H), 2,16 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,42 (s, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 746,2, encontrado 746,2.

**Exemplo 8: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((3,3-dimetil-5-(fosfonóxi)pentanoil)óxi)metila**



[00193] Etapa a: A um frasco que contém 4,4-dimetildi-hidro-2*H*-piran-2,6(3*H*)-diona (5 g, 35 mmol) em THF (140 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1 M de LiAlH<sub>4</sub> em THF (35 mL, 35 mmol). A mistura foi aquecida a 75 °C durante 2 h. Quando de conclusão, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O e a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar 3,3-dimetilpentano-1,5-diol.

[00194] A uma solução de 3,3-dimetilpentano-1,5-diol (1 g, 7,6 mmol) em THF (15,6 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1 M de *t*BuOK (8,3 mL, 8,3 mmol), seguido por tetrabenzildifosfato (4,2 g, 7,8 mmol). Após aquecimento a 70 °C durante 16 h, a mistura foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)fosfato de dibenzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 393,2, encontrado 393,1.

[00195] A uma solução de (5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)fosfato de dibenzila (400 mg, 1 mmol), em DMF (10 mL) foi adicionado dicromato de piridínio (2,3 g, 6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, então, concentrada e purificada por meio de

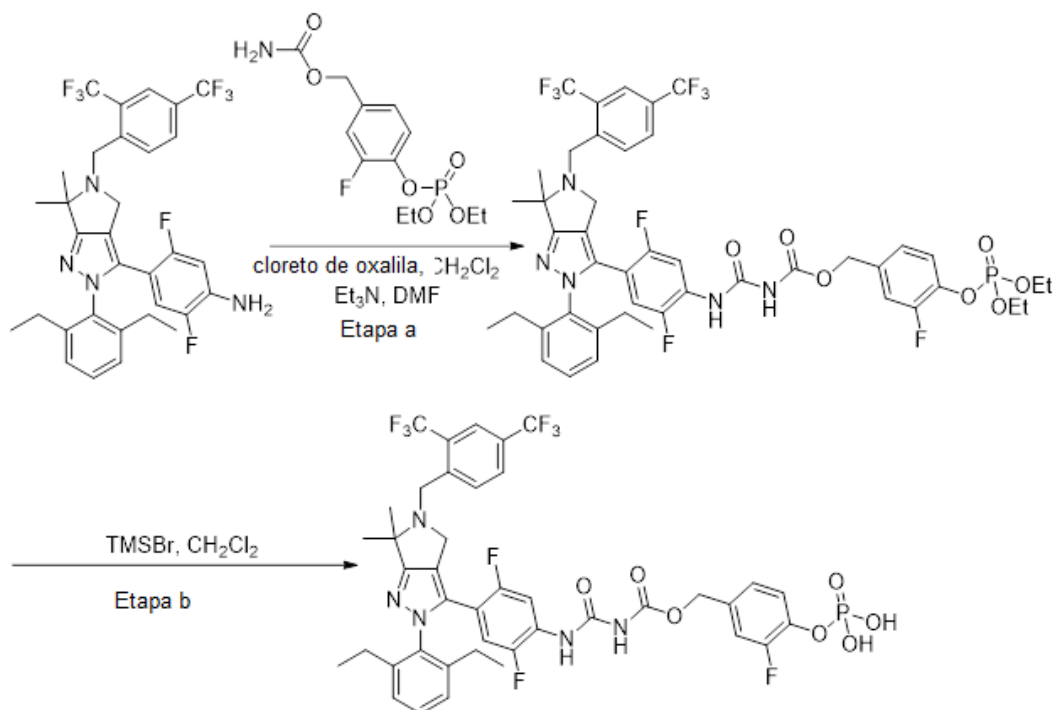
cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos). O resíduo purificado foi dissolvido em 10 mL de uma solução a 1:1 de *t*BuOH e H<sub>2</sub>O. à solução foi adicionado NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,61 g, 5 mmol), seguido por clorito de sódio (0,46 g, 5 mmol) e uma solução a 2 M de 2-metil-2-buteno (5 mL, 10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Quando de término, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar ácido 5-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3,3-dimetilpentanoico. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 407,2, encontrado 407,1.

[00196] A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (70 mg, 0,09 mmol) em 0,2 mL de DMF foi adicionado ácido 5-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3,3-dimetilpentanoico (54 mg, 0,13 mmol), seguido por Et<sub>3</sub>N (0,02 mL, 0,14 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de(((5-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3,3-dimetilpentanoil)óxi)metila.

[00197] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (((5-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3,3-dimetilpentanoil)óxi)metila (50 mg, 0,05 mmol) em MeOH (1mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (6 mg, 0,005 mmol). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 1 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-

5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((3,3-dimetil-5-(fosfonóxi)pentanoil)óxi)metila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 2H), 7,63 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,59 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,60 (br s, 2H), 4,76 (bs, 2H), 4,38 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,03 (dd,  $J = 14,1, 7,1$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,10 (t,  $J = 3,1$  Hz, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,20 (br s, 4H), 1,74 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,05 (br s, 12H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{FN}_6\text{O}_9\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  847,3, encontrado 847,2.

**Exemplo 9: Síntese de *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil]carbamato de (3-fluoro-4-fosfonoxifenil)metila**



[00198] Etapa a: A uma solução de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (5 g, 35,7 mmol) em diclorometano (36 mL) foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,5 mL, 53,8 mmol), seguido por clorofosfato de dietila (5,7 mL, 39,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, então, extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada

aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel para proporcionar (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dietila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{11}H_{14}FO_5P$   $[M + H]^+$  277,1, encontrado 277,0.

[00199] A uma solução de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dietila (8,99 g, 32,5 mmol) em THF (32,5 mL) a  $-78$  °C foi adicionado  $NaBH_4$  (3,6 g, 97,3 mmol). Após agitação a  $-78$  °C durante 1 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 85 a 100 % em hexanos) para produzir (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dietila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{11}H_{16}FO_5P$   $[M + H]^+$  279,1, encontrado 279,0.

[00200] A uma solução de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dietila (1 g, 3,6 mmol) em THF (8,7 mL) a 0 °C foi adicionada diisopropiletilamina (0,76 mL, 4,4 mmol) e trifosgeno (0,53 g, 1,8 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h,  $NH_4OH$  (1,6 mL, 41 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-fluorobenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{12}H_{17}FNO_6P$   $[M + H]^+$  322,1, encontrado 322,0.

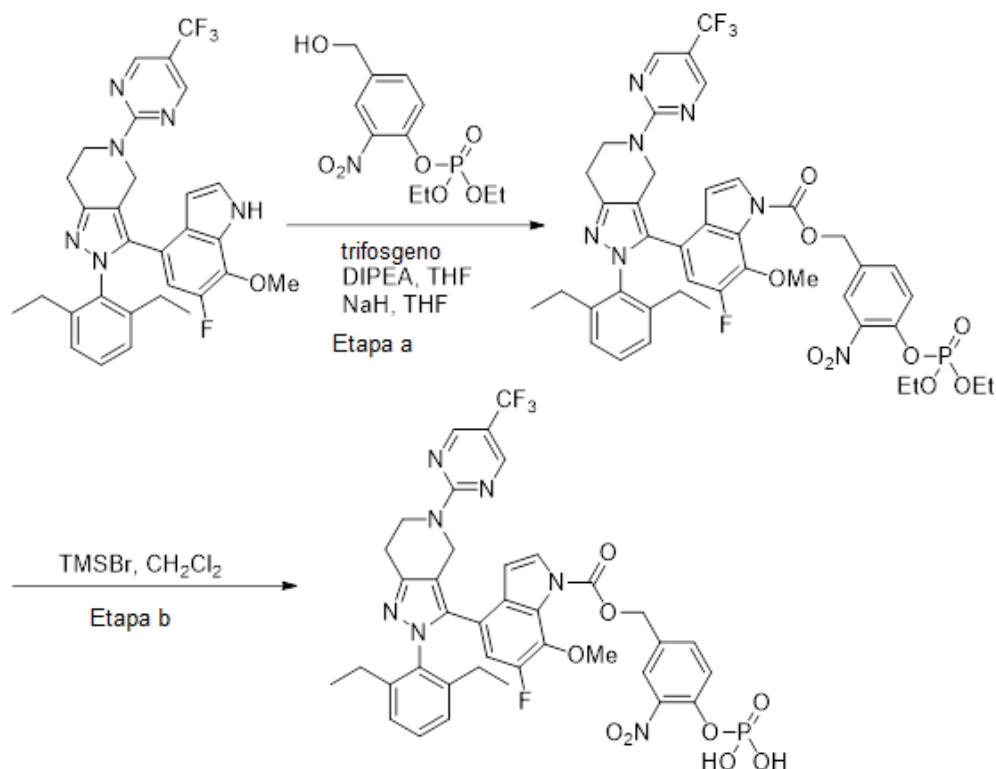
[00201] A uma solução de carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-fluorobenzila (155 mg, 0,48 mmol) em diclorometano (4,8 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,06 mL, 0,71 mmol). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo

foi dissolvido em THF (2 mL) e adicionado a uma solução de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (100 mg, 0,16 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforilóxi-3-fluorofenil)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 970,3, encontrado 970,0.

[00202] Etapa b: A uma solução de *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforilóxi-3-fluorofenil)metila (77 mg, 0,08 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (0,13 mL, 0,10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado sobre HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (3-fluoro-4-fosfonoxifenil)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08–8,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,24 (q, *J* = 7,7 Hz, 4H), 1,89 (s, 6H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 914,2, encontrado 914,1.

**Exemplo 10: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-**

**c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de 3-nitro-4-(fosfonóxi)benzila**



[00203] Etapa a: A uma solução de 4-hidróxi-3-nitrobenzaldeído (1 g, 6,0 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (1,25 mL, 9,0 mmol) e clorofosfato de dietila (0,95 mL, 6,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 304,1, encontrado 304,0.

[00204] A uma solução de (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietila (1,36 g, 4,5 mmol) em THF (4,5 mL) a -78 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (500 mg, 13,5 mmol). Após agitação a -78 °C durante 1 h, a reação foi extinta

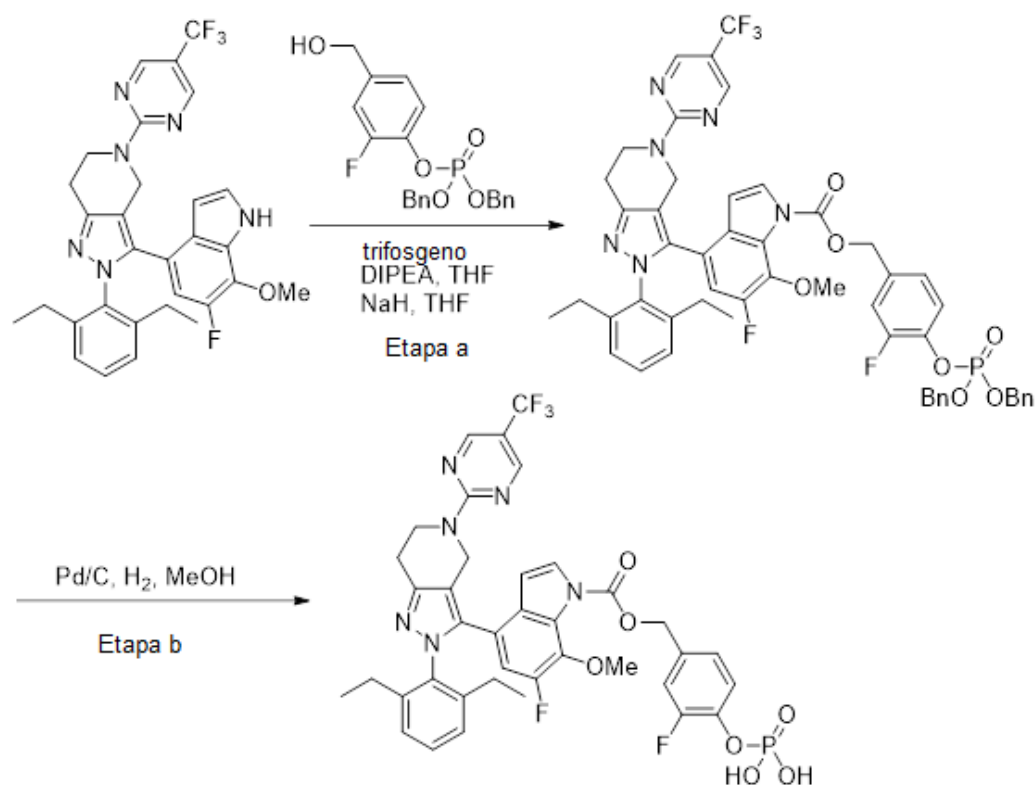
com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 306,1, encontrado 306,0.

[00205] A uma solução de (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietila (100 mg, 0,33 mmol) em THF (1,6 mL) a 0 °C foi adicionada diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,40 mmol) e trifosgeno (50 mg, 0,17 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para proporcionar o intermediário de cloroformato bruto.

[00206] A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (93 mg, 0,16 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (13 mg, 0,32 mmol). Após agitação a 0 °C durante 30 min, uma solução do cloroformato bruto (preparado acima) em THF (0,5 mL), foi adicionado à mistura. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-nitrobenzila.

[00207] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-nitrobenzila (128 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (1,4 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (0,11 mL, 0,86 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 5 h, uma quantidade adicional de TMSBr (0,11 mL, 0,86 mmol) foi adicionada à mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, concentrada *in vacuo* e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de 3-nitro-4-(fosfonóxi)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 2H), 8,12 (dd, *J* = 0,9, 2,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,1, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (br s, 2H), 6,62 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,30 (br s, 2H), 3,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (br s, 4H), 2,04 (s, 2H), 0,91 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 840,2, encontrado 840,0.

**Exemplo 11: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonóxi)benzila**



[00208] Etapa a: A uma solução de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (1 g, 7,1 mmol) em THF (32 mL) foi adicionado uma solução a 1 M de *t*BuOK em THF (7,6 mL, 7,6 mmol). A mistura foi aquecida para 70 °C e tetrabenzilfosfato foi adicionado (4,0 g, 7,4 mmol). Após 1 h a 70 °C, hexanos foi adicionado à mistura e os conteúdos foram filtrados. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 401,1, encontrado 401,1.

[00209] A uma solução de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibenzila (2,68 g, 6,7 mmol) em THF (6,7 mL) a -78 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,76 g, 20,5 mmol). Após agitação a -78 °C durante 1 h, a mistura foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por meio de coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-fluoro-4-

(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{20}FO_5P$   $[M + H]^+$  403,1, encontrado 403,0.

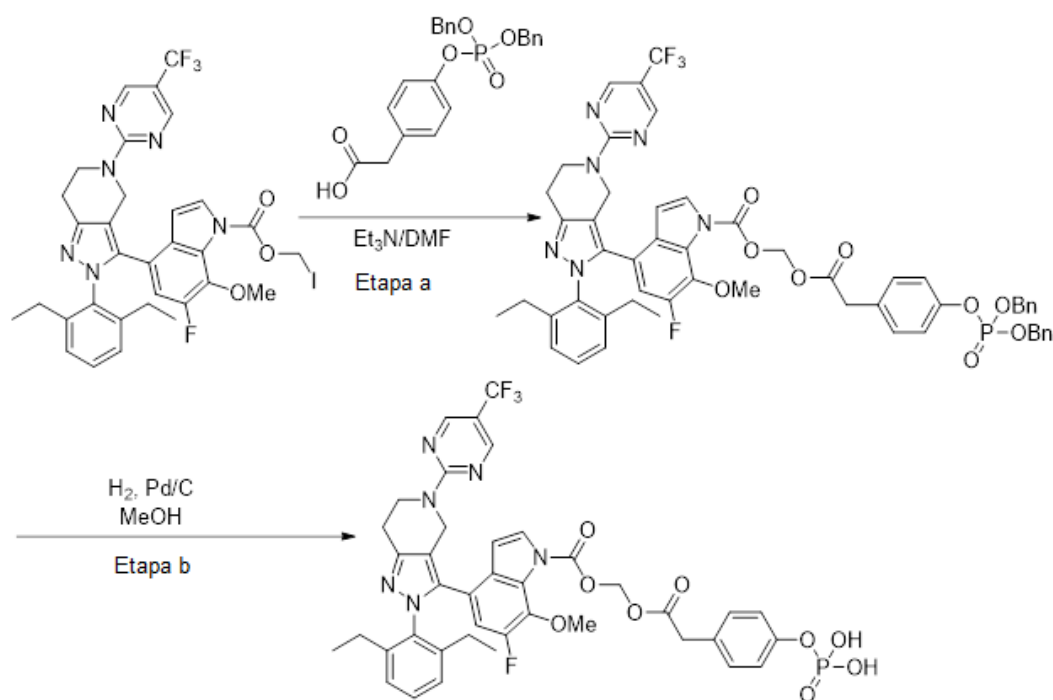
[00210] A uma solução de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila (200 mg, 0,50 mmol) em THF (2,4 mL) a 0 °C foi adicionada di-isopropiletilamina (0,1 mL, 0,57 mmol) e trifosgeno (72 mg, 0,24 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para proporcionar o intermediário de cloroformato bruto.

[00211] A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (70 mg, 0,12 mmol) em THF (1,2 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (10 mg, 0,24 mmol). Após agitação a 0 °C durante 30 min, uma solução do cloroformato bruto (preparado acima) em THF (1,2 mL) foi adicionado à mistura. A solução foi agitada a 0 °C durante 1 h, então, extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-fluorobenzila.

[00212] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-fluorobenzila (100 mg, 0,10 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (10 mg, 0,01 mmol). A mistura foi agitada sob um balão de  $H_2$  durante 1 h, então, filtrada através de

Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonóxi)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,52–7,38 (m, 2H), 7,37–7,25 (m, 2H), 7,11 (br s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,90 (bs, 2H), 2,16 (br s, 4H), 2,04 (br s, 2H), 0,90 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 813,2, encontrado 813,2.

**Exemplo 12: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (2-(4-(fosfonóxi)fenil)acetóxi)metila**



[00213] Etapa a: A um frasco que contém 2-(4-hidroxifenil)acetato de etila (1 g, 5,6 mmol) em THF (11 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1 M de *t*BuOK em THF (5,9 mL, 5,9 mmol) e tetrabenzildifosfato (3 g, 5,6 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C

durante 2 h. Uma quantidade adicional de *t*BuOK a 1,0 M (1,2 mL, 1,2 mmol) e tetrabenzildifosfato (0,6 g, 1,1 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida durante mais 3 h. Quando de término, hexanos foi adicionado e os conteúdos foram filtrados. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 2-(4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acetato de etila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 441,1, encontrado 441,1.

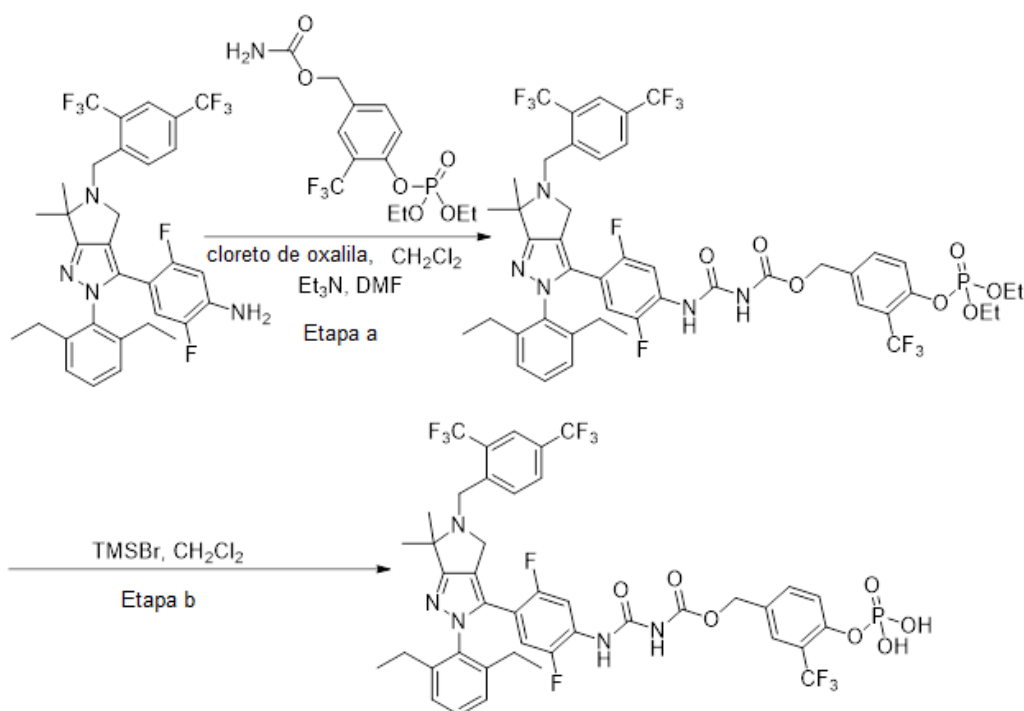
[00214] A uma solução de 2-(4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acetato de etila (1,54 g, 3,5 mmol) em THF (9 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de LiOH (0,32 g, 7,6 mmol) em H<sub>2</sub>O (9 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi extinta com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar ácido 2-(4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acético. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 413,1, encontrado 413,1.

[00215] A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (100 mg, 13 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado ácido 2-(4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acético (82 mg, 20 mmol) e trietilamina (0,03 mL, 0,20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (2-(4-

((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acetóxi)metila.

[00216] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (2-(4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)fenil)acetóxi)metila (66 mg, 0,06 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (7 mg, 0,006 mmol). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 1 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (2-(4-(fosfonóxi)fenil)acetóxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,22–7,26 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,01–7,06 (m, 4H), 6,57 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,02 (br s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,07 (br s, 2H), 2,05–2,35 (m, 4H), 0,99 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 853,2, encontrado 853,0.

**Exemplo 13: Síntese de *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-fosfonóxi-3-(trifluorometil)fenil)metila**



[00217] Etapa a: A uma solução de 4-hidróxi-3-(trifluorometil)benzaldeído (1 g, 0,53 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada trietilamina (1,1 mL, 0,79 mmol), seguido por clorofosfato de dietila (0,84 mL, 0,58 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (4-formil-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  327,1, encontrado 327,0.

[00218] A uma solução de (4-formil-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietila (1,43 g, 4,4 mmol) em THF (4,5 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  (0,49 g, 13,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 16 h. Quando de término, a reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 85 a 100 % em hexanos)

para produzir (4-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{12}H_{16}F_3O_5P$   $[M + H]^+$  329,1, encontrado 329,1.

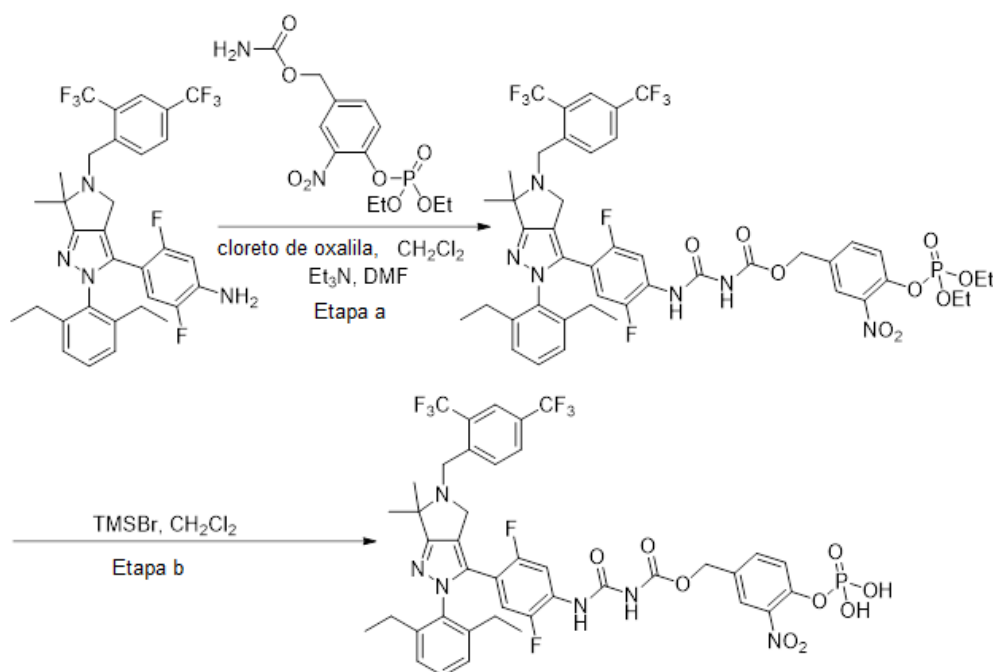
[00219] A uma solução de (4-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietila (0,6 g, 1,8 mmol) em THF (4,4 mL) a 0 °C foi adicionada di-isopropiletilamina (0,39 mL, 2,2 mmol) e trifosgeno (0,27 mL, 0,9 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h,  $NH_4OH$  (0,8 mL, 21 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, então, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-(trifluorometil)benzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{13}H_{17}F_3NO_6P$   $[M + H]^+$  372,1, encontrado 372,0.

[00220] A uma solução de carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-(trifluorometil)benzila (240 mg, 0,65 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,09 mL, 1,0 mmol). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 2 mL de THF e adicionado a uma solução de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (200 mg, 0,32 mmol) em THF (4 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforilóxi-3-(trifluorometil)fenil)metila.

[00221] Etapa b: A uma solução de *N*-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-

dietoxifosforilóxi-3-(trifluorometil)fenil)metila (176 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (1,7 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (0,29 mL, 2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado sobre HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-fosfonóxi-3-(trifluorometil)fenil)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,80 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90–8,15 (m, 3H), 7,73 (bs, 1H), 7,63–7,69 (m, 1H), 7,54–7,61 (m, 1H), 7,35–7,42 (m, 1H), 7,18–7,24 (m, 2H), 6,49–6,58 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,07–2,23 (m, 4H), 1,30–1,40 (m, 6H), 0,88–1,03 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>F<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 964,2, encontrado 964,0.

**Exemplo 14: Síntese de *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (3-nitro-4-fosfonoxifenil)metila**



[00222] Etapa a: A uma solução de 4-hidróxi-3-nitrobenzaldeído (1 g, 6,0 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (1,25 mL, 9,0

mmol) e clorofosfato de dietila (0,95 mL, 6,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 304,1, encontrado 304,0.

[00223] A uma solução de (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietila (1,36 g, 4,5 mmol) em THF (4,5 mL) a -78 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (500 mg, 13,5 mmol). Após agitação a -78 °C durante 1 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 306,1, encontrado 306,1.

[00224] A uma solução de (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietila (200 mg, 0,66 mmol) em THF (1,6 mL) a 0 °C foi adicionada diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,80 mmol) e trifosgeno (100 mg, 0,34 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, NH<sub>4</sub>OH (0,32 mL, 8,2 mmol) foi adicionad. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, então, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-nitrobenzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 349,1, encontrado 349,0.

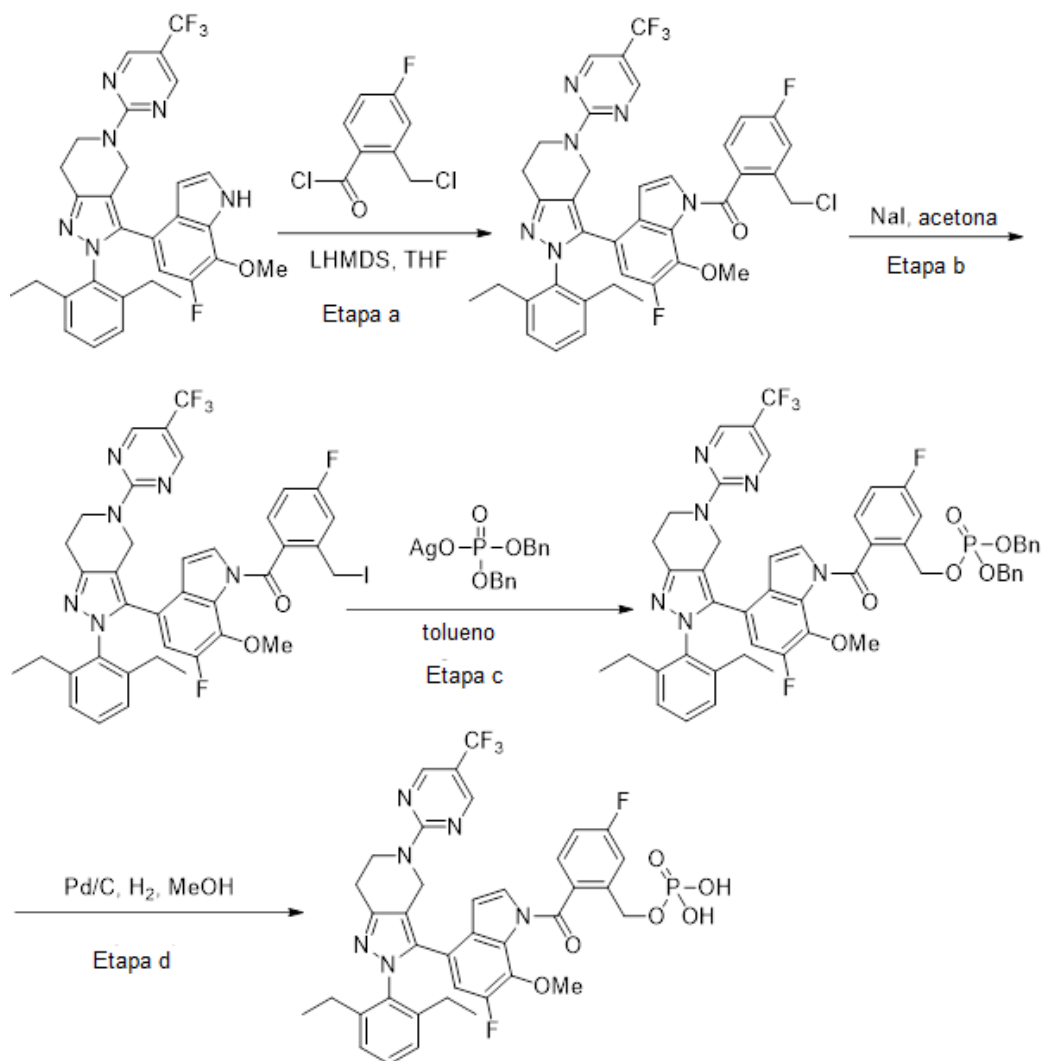
[00225] A uma solução de carbamato de 4-((dietoxifosforil)óxi)-3-

(trifluorometil)benzila (0,4 g, 1,2 mmol) em diclorometano (11,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,15 mL, 1,8 mmol). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (1 mL) e adicionado a uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (200 mg, 0,32 mmol) em THF (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforilóxi-3-nitrofenil)metila.

[00226] Etapa b: A uma solução de *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforilóxi-3-nitrofenil)metila (100 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (0,09 mL, 0,6 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 3 h, uma quantidade adicional de TMSBr (0,09 mL, 0,6 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, concentrada *in vacuo* e purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (3-nitro-4-fosfonoxifenil)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,01–8,12 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,38 (dd, *J* = 7,6, 11,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,25 (q, *J* = 7,7 Hz, 4H), 1,92 (s, 6H), 1,05 (t, *J* = 7,7 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para

$C_{41}H_{37}F_8N_6O_9P$   $[M + H]^+$  941,2, encontrado 941,1.

**Exemplo 15: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carbonil)-5-fluorobenzila**



[00227] Etapa a: Um frasco que contém 5-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona (50 mg, 0,33 mmol), ácido bórico (2 mg, 0,03 mmol) e cloreto de trietilbenzilamônio (6 mg, 0,03 mmol) foi aquecido a 110 °C. À mistura foi adicionado cloreto de tionila (0,05 mL, 0,69 mmol). Após agitação a 110 °C durante 16 h, os conteúdos foram concentrados para proporcionar cloreto de 2-(clorometil)-4-fluorobenzoíla.

[00228] A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1H-

indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (46 mg, 0,08 mmol) em THF (0,5 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionada uma solução a 1 M de LHMDs em THF (0,12 mL, 0,12 mmol). A mistura foi agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, aquecida para  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e agitada durante 15 min, então, esfriada novamente para  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de cloreto de 2-(clorometil)-4-fluorobenzoíla (0,33 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionada gota a gota à mistura. Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-(clorometil)-4-fluorofenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)metanona. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{ClF}_5\text{N}_6\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  735,2, encontrado 735,1,

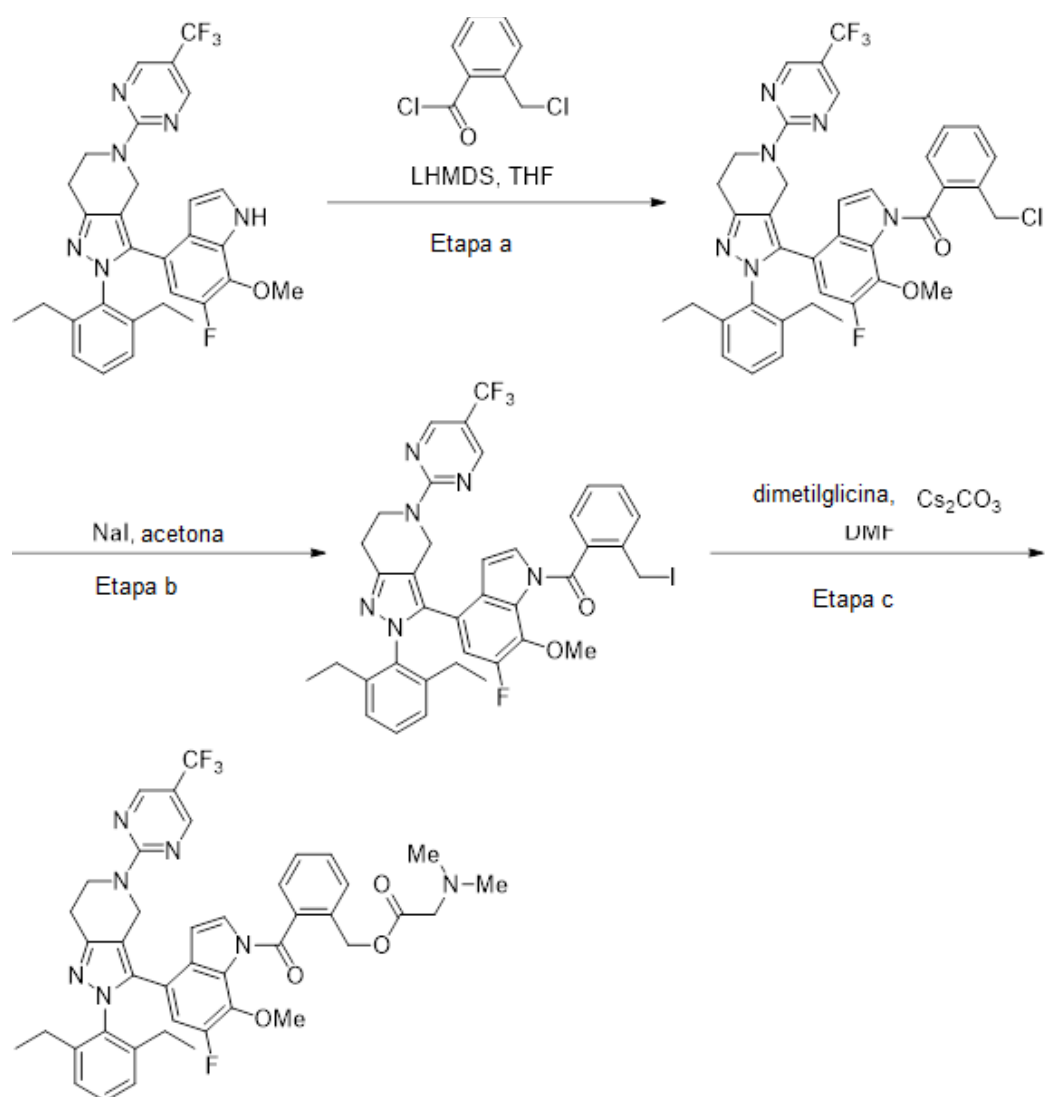
[00229] Etapa b: A uma solução de (2-(clorometil)-4-fluorofenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)metanona (48 mg, 0,065 mmol) em acetona (1 mL) foi adicionado iodeto de sódio (32 mg, 0,21 mmol). A mistura foi aquecida a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-il)(4-fluoro-2-(iodometil)fenil)metanona. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{IN}_6\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  827,2, encontrado 827,0,

[00230] Etapa c: A uma solução de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-

3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)(4-fluoro-2-(iodometil)fenil)metanona (26 mg, 0,031 mmol) em tolueno (1 mL) foi adicionado dibenzilfosfato de prata (24 mg, 0,062 mmol). A mistura foi aquecida a 110 °C durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)-5-fluorobenzil)fosfato de dibenzila.

[00231] Etapa d: A uma solução de (2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)-5-fluorobenzil)fosfato de dibenzila (17 mg, 0,017 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (2 mg). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 1 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)-5-fluorobenzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11–7,24 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,25 (br s, 4H), 1,02 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 797,2, encontrado 797,1.

**Exemplo 16: Síntese de dimetilglicinato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)benzila**



[00232] Etapa a: A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (500 mg, 0,9 mmol) em THF (8,8 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionada uma solução a 1 M de LHMDS em THF (0,98 mL, 0,98 mmol). Após agitação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, cloreto de 2-(clorometil)benzoíla (0,25 mL, 1,78 mmol) foi adicionado à mistura. Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-

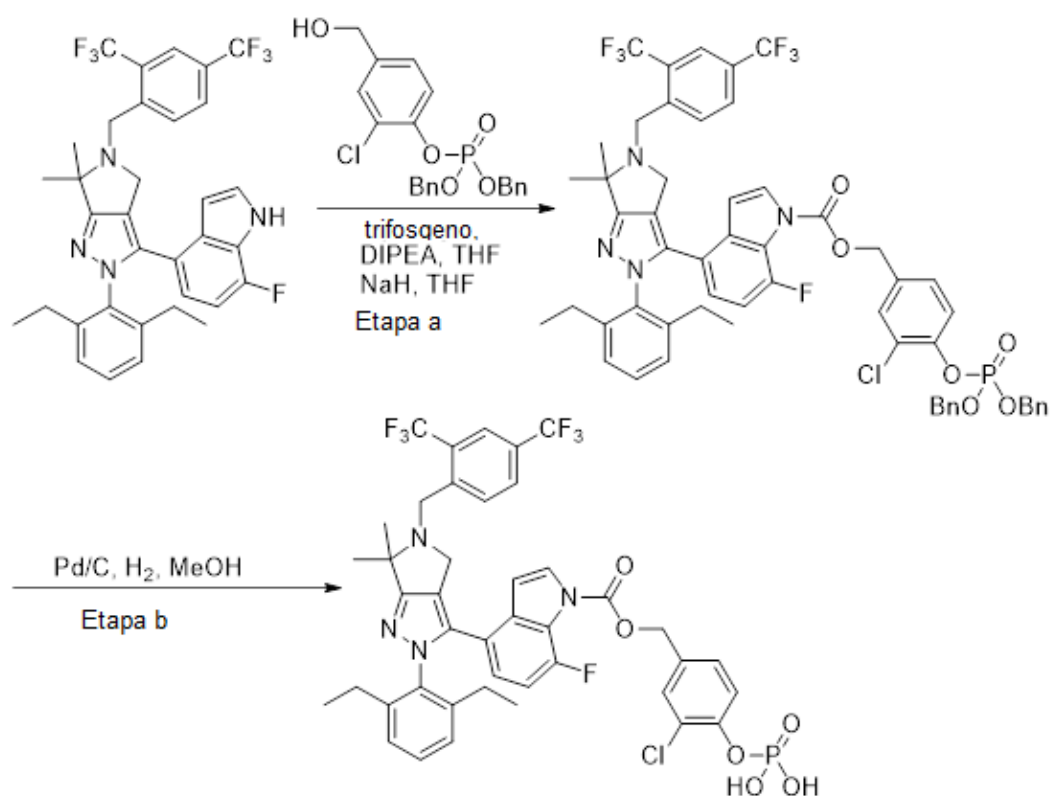
(clorometil)fenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 717,2, encontrado 717,0.

[00233] Etapa b: A uma solução de (2-(clorometil)fenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)metanona (156 mg, 0,22 mmol) em acetona (2,2 mL) foi adicionado iodeto de sódio (129 mg, 0,9 mmol). Após aquecimento a 70 °C durante 1 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)(2-(iodometil)fenil)metanona.

[00234] Etapa c: A uma solução de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)(2-(iodometil)fenil)metanona (76 mg, 0,094 mmol) em DMF (1 mL) a 0 °C foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 mg, 0,1 mmol) e dimetilglicina (10 mg, 0,1 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar dimetilglicinato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carbonil)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 2H),

7,65–7,81 (m, 4H), 7,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,11 (br s, 2H), 6,64 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,09 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 2,08 (br s, 4H), 1,04 (br s, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{42}H_{41}F_4N_7O_4$   $[M + H]^+$  784,3, encontrado 784,2.

**Exemplo 17: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de 3-cloro-4-(fosfonóxi)benzila**



[00235] Etapa a: A um frasco que contém ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (5 g, 29 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de tionila (7,4 mL, 102 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (100 mL). à solução foi adicionado LiAlH<sub>4</sub> (4,4 g, 110 mmol). Após aquecimento a 65 °C durante 1 h, a reação foi extinta com HCl a 1 N. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram

combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 2-cloro-4-(hidroximetil)fenol.

[00236] A uma solução de 2-cloro-4-(hidroximetil)fenol (2 g, 12,7 mmol) em dioxano (25 mL) foi adicionado DDQ (2,87 g, 12,7 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h, então, filtrada. O filtrado foi lavado com H<sub>2</sub>O, então, seco com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 3-cloro-4-hidroxibenzaldeído. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 157,0, encontrado 157,0.

[00237] A um frasco que contém 3-cloro-4-hidroxibenzaldeído (1,4 g, 9,0 mmol) em THF (14,6 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1,0 M de *t*BuOK em THF (9,5 mL, 9,5 mmol) e tetrabenzildifosfato (4,8 g, 8,9 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C durante 2 h. Quando de término, hexanos foi adicionado e os conteúdos foram filtrados. O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-cloro-4-formilfenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 417,1, encontrado 417,0.

[00238] A uma solução de (2-cloro-4-formilfenil)fosfato de dibenzila (2,75 g, 6,6 mmol) em THF (6,6 mL) a -78 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,73 g, 19,7 mmol). Após agitação a -78 °C durante 1 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (2-cloro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES) *m/z* calculado

para  $C_{21}H_{20}ClO_5P$   $[M + H]^+$  419,1, encontrado 419,0.

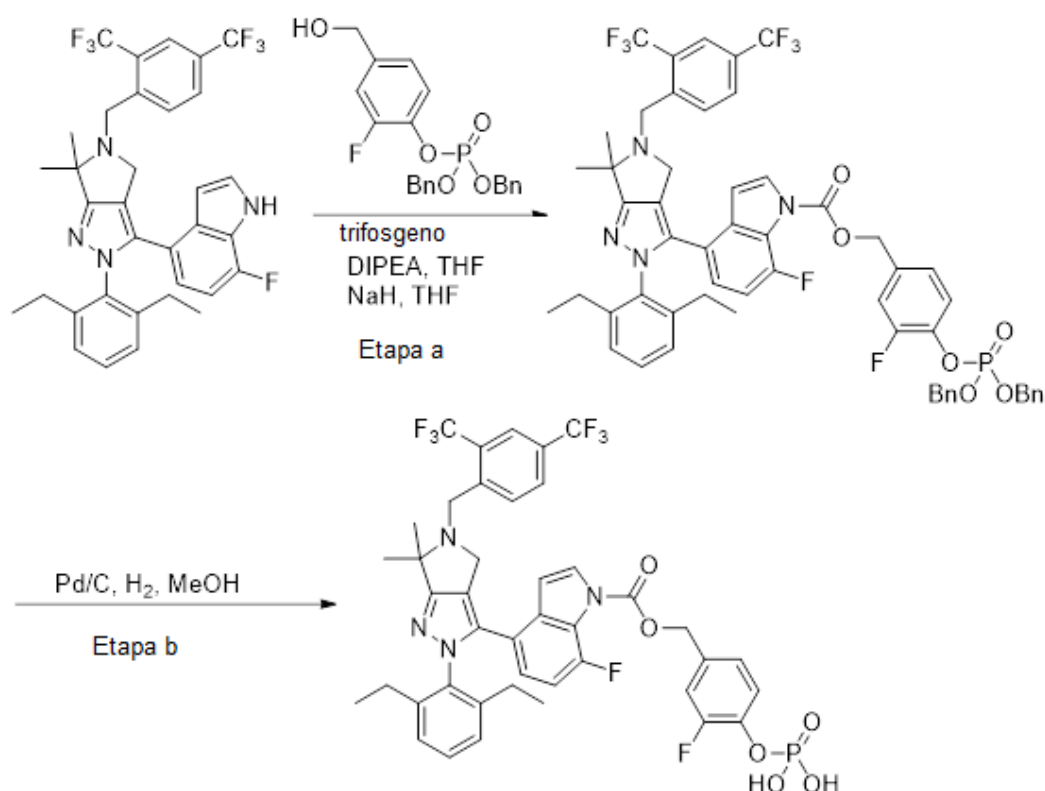
[00239] A uma solução de (2-cloro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila (250 mg, 0,6 mmol) em THF (3 mL) a 0 °C foi adicionada diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,69 mmol) e trifosgeno (92 mg, 0,3 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para proporcionar o cloroformato bruto.

[00240] A uma solução de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (187 mg, 0,30 mmol) em THF (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (24 mg, 0,60 mmol). Após agitação a 0 °C durante 30 min, uma solução do cloroformato bruto (preparado acima) em THF (1,5 mL) foi adicionada à mistura. Após agitação a 0 °C durante 1 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-clorobenzila.

[00241] Etapa b: A uma solução de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-clorobenzila (298 mg, 0,28 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (30 mg, 0,03 mmol). A mistura foi agitada sob um balão  $H_2$  durante 1 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/ $H_2O$ , com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-

(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de 3-cloro-4-(fosfonóxi)benzila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,04–8,12 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,33–7,37 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,82 (dd,  $J = 10,2, 10,2$  Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,16–2,29 (m, 4H), 1,93 (br s, 6H), 0,99 (br s, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{42}\text{H}_{37}\text{ClF}_7\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  893,2, encontrado 893,1.

**Exemplo 18: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonóxi)benzila**



[00242] Etapa a: A um frasco que contém 3-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (1 g, 7,1 mmol) em THF (32 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1,0 M de *t*BuOK em THF (7,6 mL, 7,6 mmol) e tetrabenzildifosfato (4,0 g, 7,4 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C durante 1 h. Quando de término, hexanos foi adicionado e os conteúdos

foram filtrados. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-fluoro-4-formilfenil) fosfato de dibenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{18}FO_5P$   $[M + H]^+$  401,1, encontrado 401,1.

[00243] A uma solução de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibenzila (2,68 g, 6,7 mmol) em THF (6,7 mL) a  $-78$  °C foi adicionado  $NaBH_4$  (0,76 g, 20,5 mmol). Após agitação a  $-78$  °C durante 1 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil) fosfato de dibenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{20}FO_5P$   $[M + H]^+$  403,1, encontrado 403,0.

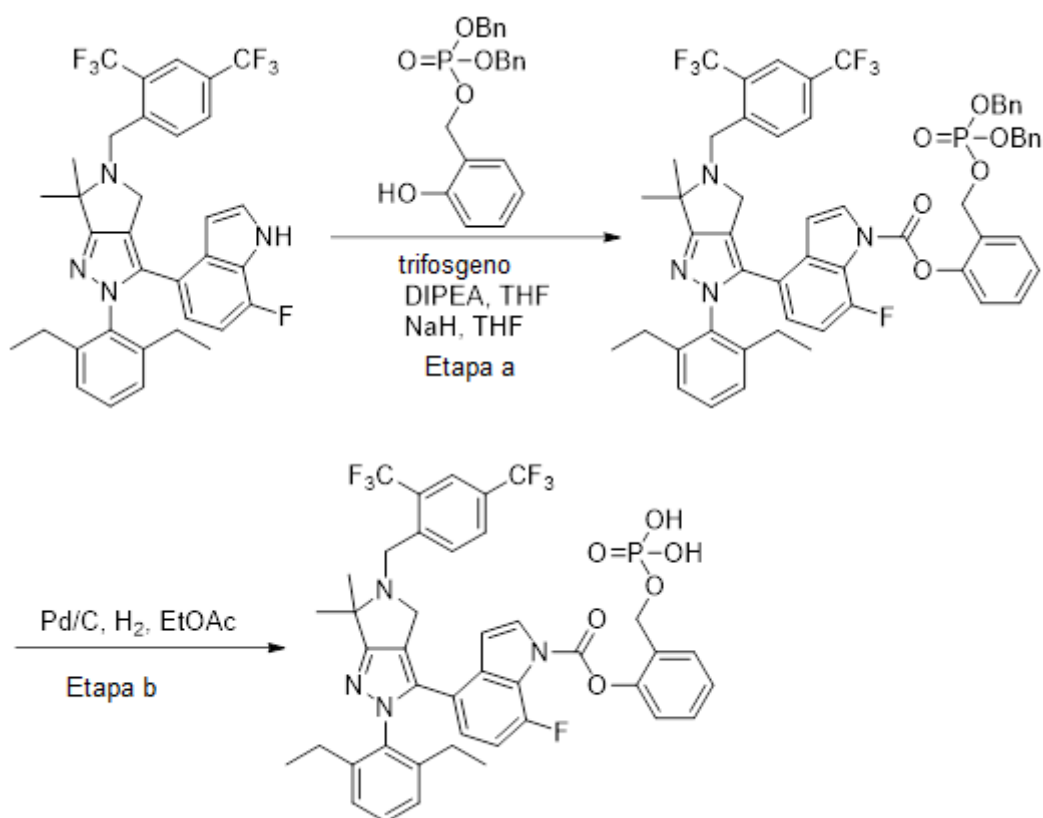
[00244] A uma solução de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila (250 mg, 0,62 mmol) em THF (3 mL) a 0 °C foi adicionada diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,69 mmol) e trifosgeno (92 mg, 0,3 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 min, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para proporcionar o cloroformato bruto.

[00245] A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (195 mg, 0,31 mmol) em THF (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado  $NaH$  (24 mg, 0,60 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 min, uma solução do cloroformato bruto (preparado acima) em THF (1,5 mL), foi adicionado à mistura. Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi extinta com  $H_2O$ . As

camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-fluorobenzila.

[00246] Etapa b: A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-3-fluorobenzila (307 mg, 0,29 mmol) em EtOAc (1,5 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (30 mg, 0,03 mmol). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 3 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonóxi)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (s, 1H), 8,05–8,11 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,30–7,37 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,4, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,15–2,29 (m, 4H), 1,96 (br s, 6H), 0,99 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 877,2, encontrado 877,1.

**Exemplo 19: Síntese de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-((fosfonóxi)metil)fenila**



[00247] Etapa a: A um frasco que contém 2-hidroxibenzaldeído (10 g, 82 mmol) em DMF (82 mL) foi adicionado gota a gota imidazol (6,1 g, 90 mmol) e TBDMSCI (13,6 g, 90 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 3 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. A mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (0-100 % EtOAc em hexanos) para proporcionar 2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)benzaldeído. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 237,1, encontrado 237,1.

[00248] A uma solução de 2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)benzaldeído (16,4 g, 69 mmol) em MeOH (126 mL) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (2,55 g, 67,4 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. A mistura foi concentrada *in vacuo*, então, extraída com hexanos. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo

foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 10 % em hexanos) para produzir (2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenil)metanol.

[00249] A um frasco que contém (2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenil)metanol (1 g, 4,2 mmol) em THF (42 mL) foi adicionada gota a gota uma solução a 1,0 M de *t*BuOK em THF (4,6 mL, 4,6 mmol) e tetrabenzildifosfato (2,5 g, 4,6 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 h. Quando de término, hexanos foi adicionado e os conteúdos foram filtrados. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi usado sem outra purificação.

[00250] A uma solução de o resíduo bruto dissolvido em MeCN (42 mL) foi adicionado gota a gota HF-piridina (4,2 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 h a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-hidroxibenzil)fosfato de dibenzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 385,1, encontrado 385,0.

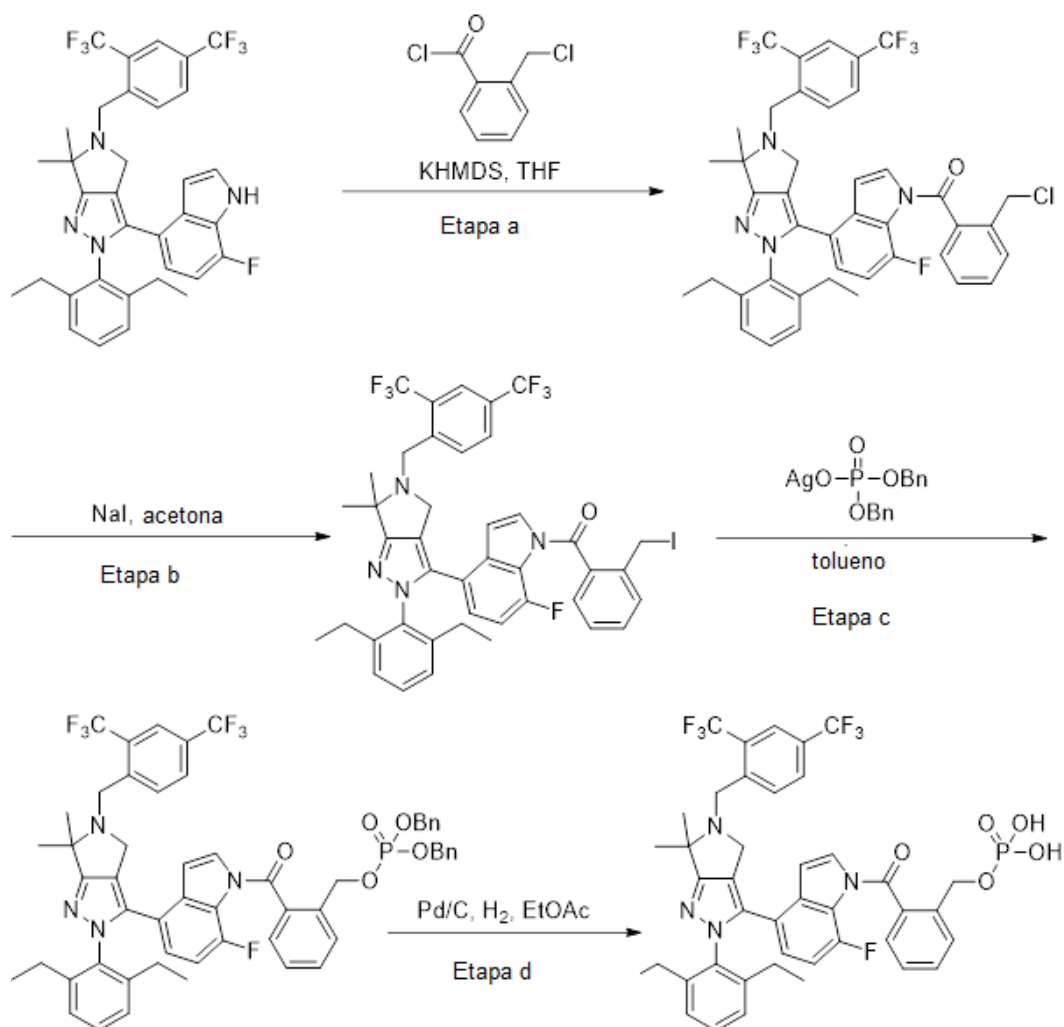
[00251] A uma solução de (2-hidroxibenzil)fosfato de dibenzila (366 mg, 0,95 mmol) em THF (4,8 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina (0,18 mL, 1,0 mmol) e trifosgeno (139 mg, 0,47 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 min, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas.

[00252] A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (300 mg, 0,48 mmol) em THF (4,8 mL) foi adicionado NaH (37 mg, 0,97 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 20 min, uma solução do cloroformato bruto (preparado acima) em 1 mL de THF, foi adicionado à mistura. Após agitação em

temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-(((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)fenila.

[00253] Etapa b: A uma solução 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-(((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)fenila (500 mg, 0,48 mmol) em EtOAc (2,4 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (51 mg). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 2 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-((fosfonóxi)metil)fenila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94–8,06 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35–7,39 (m, 1H), 7,28–7,33 (m, 2H), 7,07–7,20 (m, 3H), 6,90–6,95 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,15 (br s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 2,16 (q, *J* = 7,8 Hz, 4H), 1,48 (br s, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 859,2, encontrado 859,2.

**Exemplo 20: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzila**



[00254] Etapa a: A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (500 mg, 0,80 mmol) em THF (8 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado uma solução a 0,5 M de KHMDS em THF (2,6 mL, 1,3mmol). Após agitação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, cloreto de 2-(clorometil)benzoíla (0,28 mL, 1,9 mmol) foi adicionado à mistura. Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a reação foi diluída com EtOAc e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-

6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)(2-(clorometil)fenil)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 781,3, encontrado 781,0.

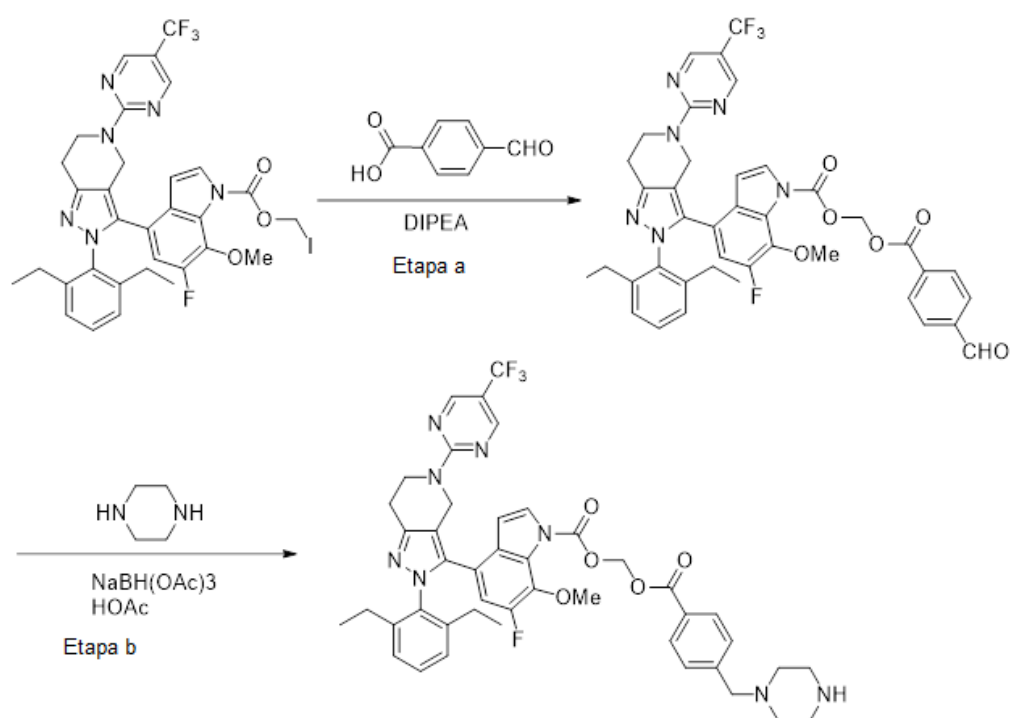
[00255] Etapa b: A uma solução de (4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)(2-(clorometil)fenil)metanona (194 mg, 0,25 mmol) em acetona (3,1 mL) foi adicionado iodeto de sódio (149 mg, 0,99 mmol). Após aquecimento a 70 °C durante 2 h, a reação foi diluída com EtOAc e lavado com H<sub>2</sub>O. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para produzir (4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)(2-(iodometil)fenil)metanona, a qual foi usada na etapa subsequente sem outra purificação.

[00256] Etapa c: A uma solução da (4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)(2-(iodometil)fenil)metanona bruta (0,25 mmol) em tolueno (1 mL) foi adicionado dibenzilfosfato de prata (190 mg, 0,49 mmol). Após aquecimento a mistura a 110 °C durante 3 h, a mistura foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar (2-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzil)fosfato de dibenzila.

[00257] Etapa d: A uma solução de (2-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzil)fosfato

de dibenzila (96 mg) em EtOAc (1 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (10 mg, 0,009 mmol). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 4 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carbonil)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,12 (s, 1H), 8,09 (br s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 1,4, 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 1,4, 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 11,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 1,8, 3,8 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,26 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 843,3, encontrado 843,2.

**Exemplo 21: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)óxi)metila**

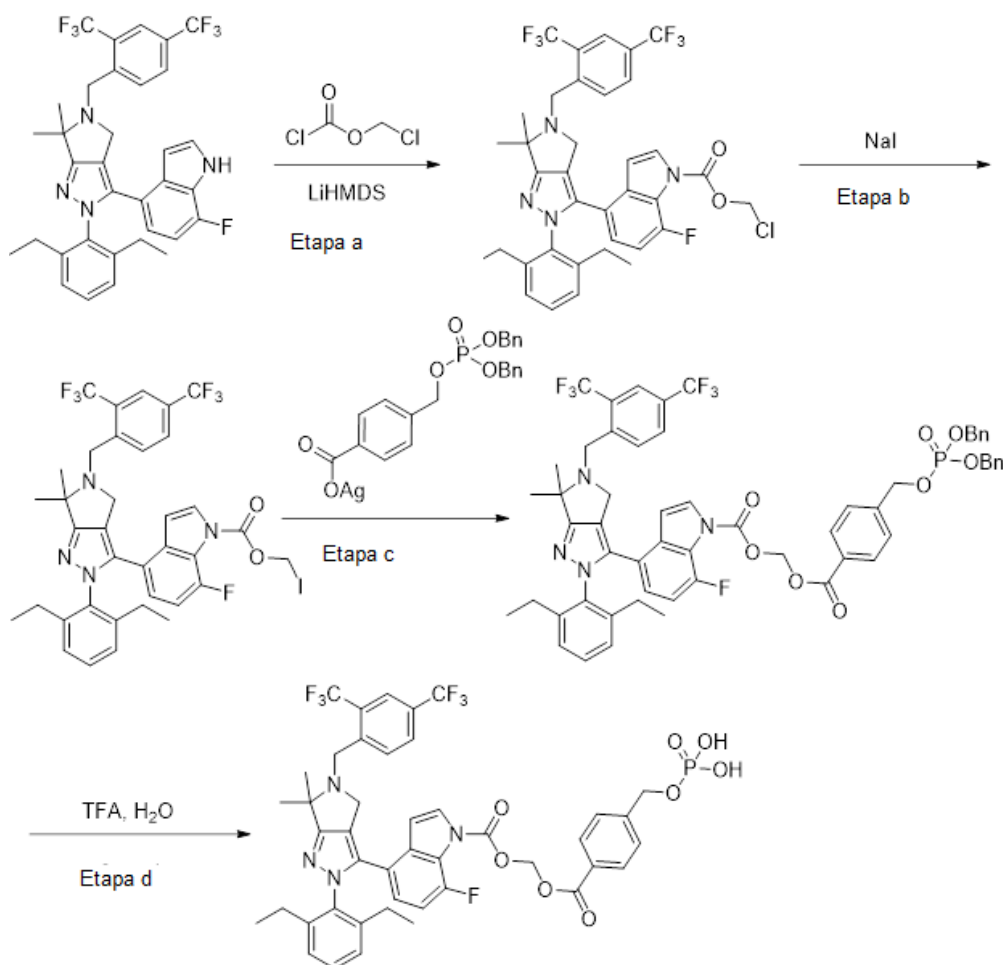


[00258] Etapa a: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (840 mg, 1,12 mmol), ácido 4-formilbenzoico (252 mg, 1,68 mmol) e diisopropiletilamina (0,74 mL, 4,48 mmol) em diclorometano (20 mL) foi aquecida para 50 °C durante 3 h. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, vertida em solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 60 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>[M + H]<sup>+</sup> 771,2, encontrado 771,2.

[00259] Etapa b: A um frasco de 200 mL que contém piperazina (1,0 g, 11,6 mmol) em diclorometano (25 mL) a 0 °C foram adicionados sequencialmente ácido acético (40 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 g, 7,0 mmol) e 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)óxi)metila (0,5 g, 0,65 mmol). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi esfriada para 0 °C e carregada com solução a 2 M de HCl em éter (20 mL, 40 mmol). A mistura foi purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos, seguido por MeOH a 0 a 60 % em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). As frações puras foram combinadas, esfriadas para 0 °C, carregadas com solução a 2 M de HCl em éter (10 mL, 20 mmol) e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o sal de HCl do 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-

ilmetil)benzoil)óxi)metila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (d, 2H), 8,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,33 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,16 (br s, 2H), 6,59–6,66 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 4,32–4,50 (m, 4H), 3,96 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 3,40–3,60 (m, 9H), 3,28–3,34 (m, 3H), 2,98 (dd,  $J = 5,8, 5,8$  Hz, 2H), 2,25 (br s, 4H), 1,00 (br s, 6H); MS (forma livre): (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_5[\text{M} + \text{H}]^+$  841,3, encontrado 841,7.

**Exemplo 22: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)-benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(fosfonóxi)metil)benzoil)óxi)metila**



[00260] Etapa a: A uma solução de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol (3,0 g, 4,76 mmol) em THF (30 mL) a  $-78$  °C foi

adicionada solução de LiHMDS a 1 M em tolueno (7,61 mL, 7,61 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada na mesma temperatura durante mais 15 min. Carbonocloridato de clorometila (0,83 mL, 9,52 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 0,5 h. A mistura foi extinta com solução saturada aquosa de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 40 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> 721,1, encontrado 721,0.

[00261] Etapa b: Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometila (2,5 g, 3,46 mmol) e NaI (6,0 g, 40,0 mmol) em acetona (50 mL) foi aquecida para 45 °C durante 7 h. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, vertida em solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 40 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>F<sub>7</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> 813,2, encontrado 813,2.

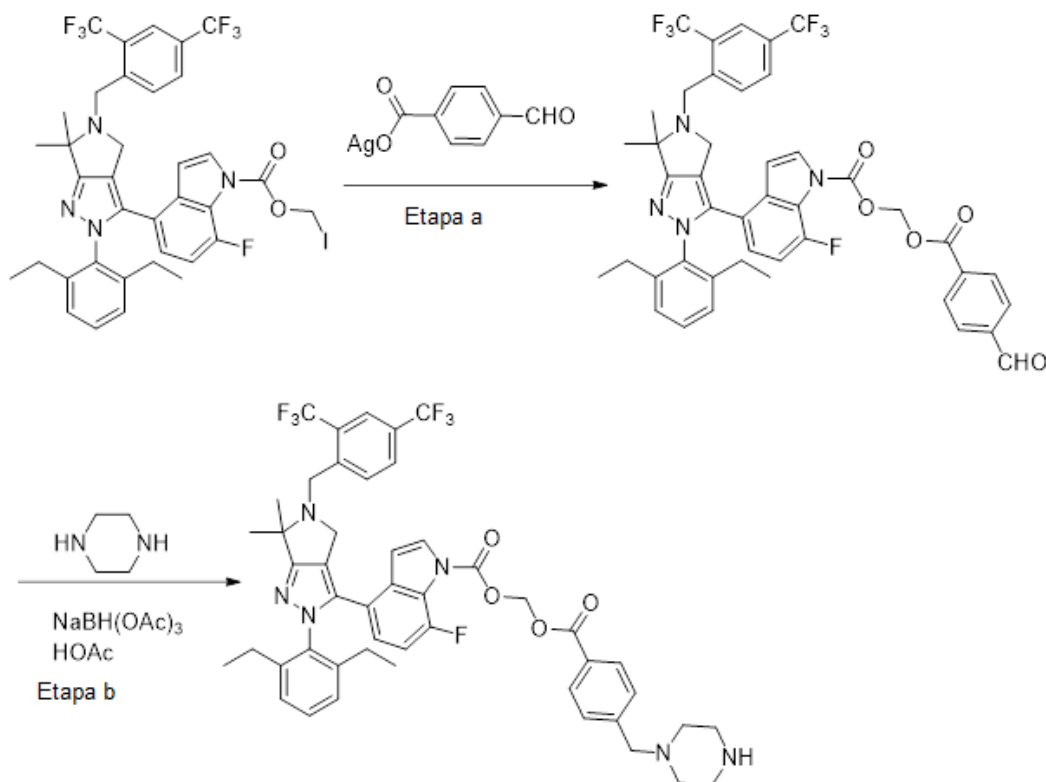
[00262] Etapa c: Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (156 mg, 0,19 mmol) e ((4-(((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)benzoil)óxi)prata (100 mg, 0,19 mmol)

em tolueno (10 mL) foi aquecida para 110 °C durante 1 h. Ele foi esfriada para a temperatura ambiente, vertida em solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 60 % em hexanos, seguido por EtOAc a 0 a 30 % em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)-benzoil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>58</sub>H<sub>53</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>P[M + H]<sup>+</sup> 1097,3, apenas fragmento do MS precursor observado.

[00263] Etapa d: Uma mistura de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)benzoil)óxi)metila (0,10 g, 0,09 mmol) TFA (1 mL), diclorometano (1 mL) e água (1 mL) foi aquecida para 45 °C durante 6 h. Ela foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((fosfonóxi)metil)benzoil)óxi)metila como sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01–8,13 (m, 6H), 7,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,81–6,88 (m, 1H), 6,66–6,71 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,70 (br s, 2H), 4,40 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,16–2,30 (m, 4H), 1,88 (s, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>P[M + H]<sup>+</sup> 917,3, encontrado 917,1.

**Exemplo 23: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)-benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-**

**fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)óxi)metila**



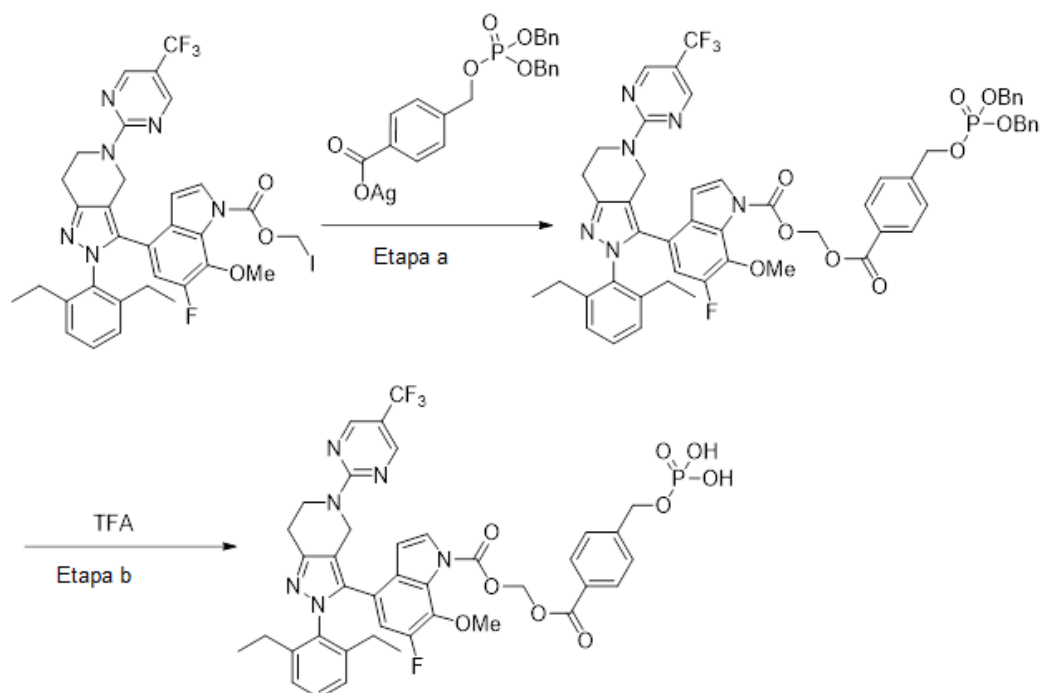
[00264] Etapa a: Uma mistura de ácido 4-formilbenzoico (0,5 g, 3,3 mmol) e  $\text{LiOH}$  mono-hidratado (0,15 g, 3,7 mmol) em THF (7,5 mL), MeOH (1 mL) e água (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. À mistura foi adicionado  $\text{AgNO}_3$  (0,65 g, 3,8 mmol). A mistura foi agitada durante mais 15 minutos e evaporada até secagem sob pressão reduzida para proporcionar ((4-formilbenzoil)óxi)prata.

[00265] Uma mistura de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (0,30 g, 0,37 mmol) e a ((4-formilbenzoil)óxi)prata acima (0,14 g, 0,55 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida para 100 °C durante 1 h. Ela foi esfriada para a temperatura ambiente, vertida em solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de

cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 60 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 835,3, encontrado 835,3.

[00266] Etapa c: A um frasco que contém piperazina (0,150 g, 1,74 mmol) em diclorometano (4 mL) a 0 °C foram adicionados ácido acético (3 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,400 g, 1,88 mmol) e 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)óxi)metila (0,060 g, 0,071 mmol) em sequência. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi esfriada para 0 °C e extinta com solução a HCl a 2 M em éter (2 mL, 4 mmol). A mistura foi purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH a 0 a 100 % em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). As frações puras foram combinadas, esfriadas para 0 °C, carregadas com solução a HCl a 2 M em éter (2 mL, 4 mmol) e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o sal de HCl de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)óxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04–8,26 (m, 6H), 7,74–7,90 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,80–6,90 (m, 2H), 6,66–6,74 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,80–5,00 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,36 (br s, 1H), 3,63 (br s, 10H), 2,23 (br s, 4H), 2,03 (br s, 6H), 0,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>F<sub>7</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 905,3, encontrado 905,3.

**Exemplo 24: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((fosfonóxi)metil)benzoil)óxi)metila**

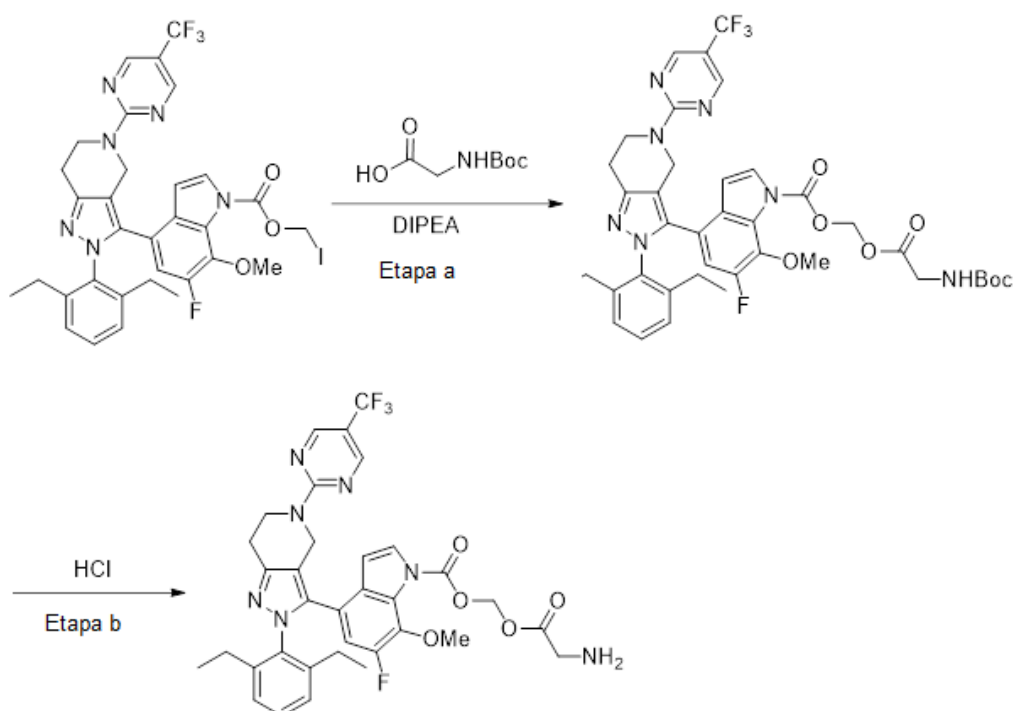


[00267] Etapa a: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de iodometila (0,15 g, 0,20 mmol) e ((4-(((bis(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)benzoil)óxi)prata (0,11 g, 0,21 mmol) em tolueno (4 mL) foi aquecida para 110 °C durante 1 h. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, vertida em solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 40 % em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(((bis(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)benzoil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P[M + H]<sup>+</sup> 1033,3, apenas fragmento do MS precursor observado.

[00268] Etapa b: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-

((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)metil)benzoil)óxi)metila (0,08 g, 0,08 mmol), TFA (1 mL), diclorometano (1 mL) e água (1 mL) foi aquecida para 45 °C durante 7 h. Ela foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((fosfonóxi)metil)benzoil)óxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (br s, 2H), 6,57–6,64 (m, 2H), 6,28 (s, 2H), 5,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,25–3,34 (m, 2H), 2,92–3,00 (m, 2H), 2,20 (br s, 4H), 1,00 (br s, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P[M + H]<sup>+</sup> 853,2, encontrado 853,0.

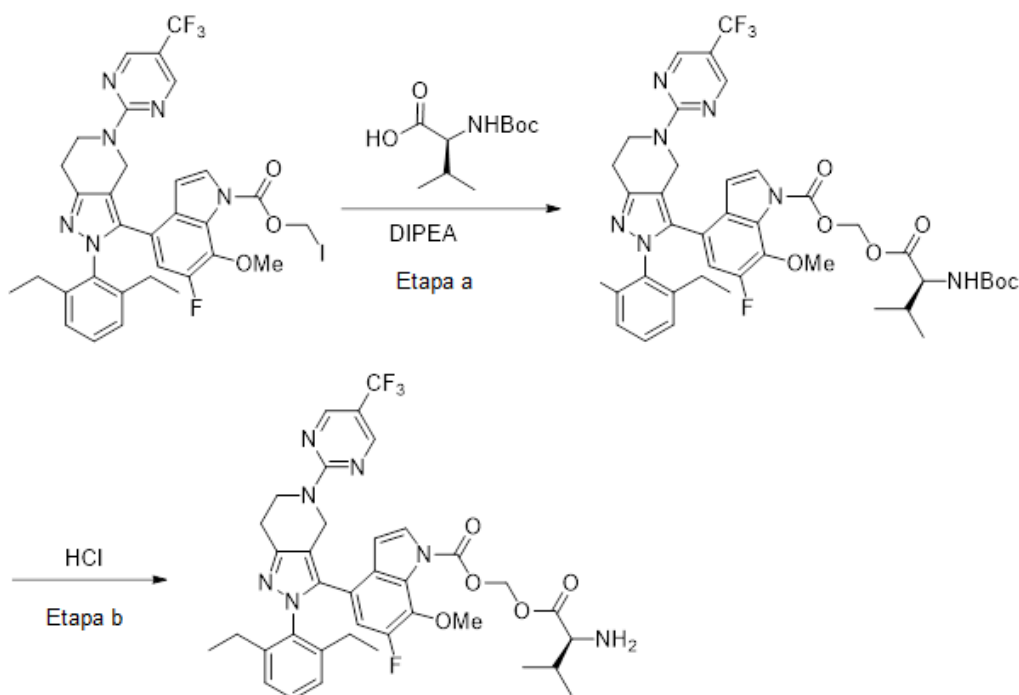
**Exemplo 25: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (glicilóxi)metila**



[00269] Etapa a: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de iodometila (0,080 g, 0,10 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)glicina (0,056 g, 0,32 mmol) e diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,53 mmol) em diclorometano (3 mL) foi aquecida para 45 °C durante 1,5 h. Ela foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)glicil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>[M + H]<sup>+</sup> 796,3, encontrado 796,3.

[00270] Etapa b: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)glicil)óxi)metila (~ 0,10 mmol) e solução de HCl a 4 M em dioxano (1,5 mL, 6 mmol) em diclorometano (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos, seguido por MeOH a 0 a 80 % em EtOAc). As frações puras foram combinadas, esfriadas para 0 °C, carregadas com solução a HCl a 2 M em éter (1 mL, 2 mmol) e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (glicilóxi)metila como sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (s, 2H), 7,78–7,83 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (br s, 2H), 6,60–6,68 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,83 (br s, 2H), 4,39 (br s, 2H), 4,01 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,96–3,03 (m, 2H), 2,26 (br s, 4H), 1,96–2,03 (m, 2H), 1,20–1,26 (m, 1H), 1,00 (br s, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>[M + H]<sup>+</sup> 696,2, encontrado 696,2.

**Exemplo 26: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)óxi)metila**

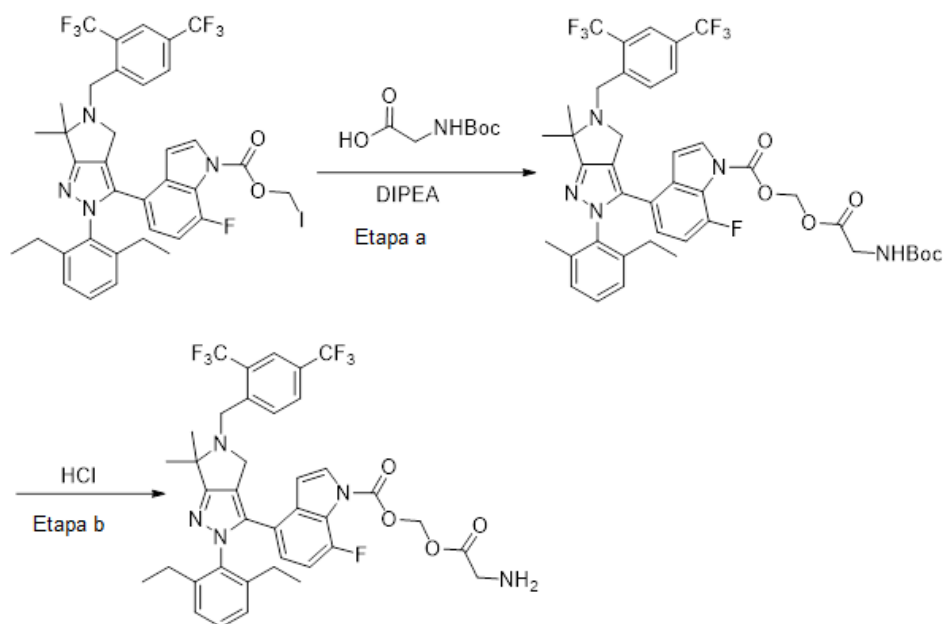


[00271] Etapa a: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de iodometila (0,080 g, 0,10 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)-L-valina (0,07 g, 0,32 mmol) e diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,53 mmol) em diclorometano (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Ela foi concentrada em um evaporador rotativo sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 60 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)-L-valil)óxi)metila; MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{42}H_{48}F_4N_7O_7[M + H]^+$  838,4, encontrado 838,8.

[00272] Etapa b: Uma mistura de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-

3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)-L-valil)óxi)metila (31 mg, 0,037 mmol) e solução de HCl a 4 M em dioxano (0,5 mL, 2 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Ela foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH a 0 a 30 % em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). As frações puras foram combinadas, esfriadas para 0 °C, carregadas com solução a HCl a 2 M em éter (0,5 mL, 2 mmol) e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((L-valil)óxi)metila como sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,19 (br s, 2H), 6,62–6,72 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,41 (br s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 1,80–2,60 (m, 5H), 0,60–1,40 (m, 14H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>[M + H]<sup>+</sup> 738,3, encontrado 738,2.

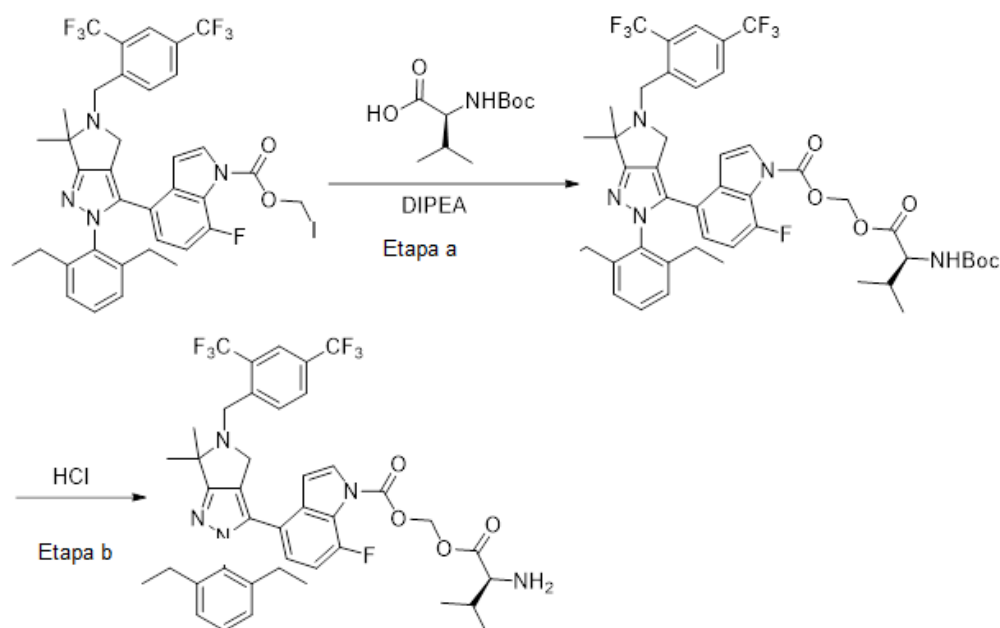
**Exemplo 27: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (glicilóxi)metila**



[00273] Etapa a: Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (0,06 g, 0,07 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)glicina (0,04 g, 0,18 mmol) e di-isopropiletilamina (0,08 mL, 0,48 mmol) em diclorometano (1 mL) foi agitada a 45 °C durante 1,5 h. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)glicil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>[M + H]<sup>+</sup> 860,3, encontrado 860,3.

[00274] Etapa b: Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)glicil)óxi)metila (~0,07 mmol) e solução de HCl a 4 M em dioxano (1 mL, 4 mmol) em dioxano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (glicilóxi)metila como sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88–7,94 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,20–7,30 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,58–6,70 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 4,50–4,70 (m, 2H), 4,30 (br s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,19 (br s, 4H), 1,83–2,03 (m, 8H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 760,3, encontrado 760,1.

**Exemplo 28: Síntese de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((L-valil)óxi)metila**

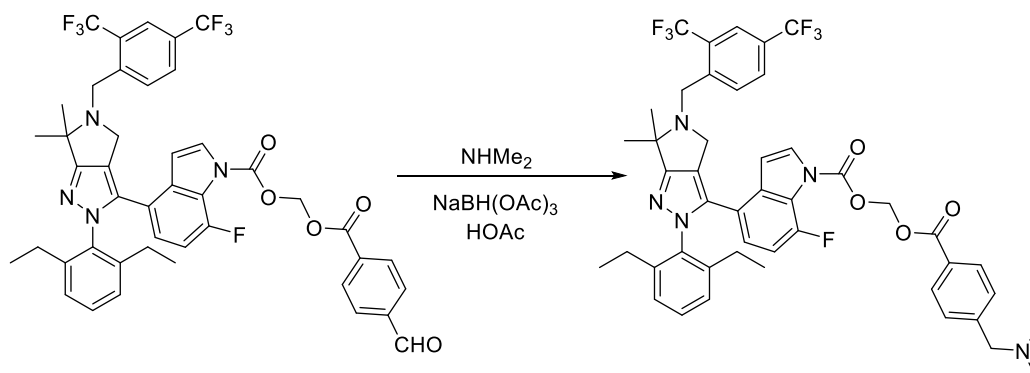


[00275] Etapa a: Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (0,10 g, 0,12 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)-L-valina (0,08 g, 0,37 mmol) e di-isopropiletilamina (0,10 mL, 0,61 mmol) em diclorometano (3 mL) foi agitada a 45 °C. Após 2 h, a mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 50 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)-L-valil)óxi)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>[M + H]<sup>+</sup> 902,3, encontrado 902,3.

[00276] Etapa b: A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de (((*tert*-butoxicarbonil)-L-valil)óxi)metila (25 mg, 0,028 mmol) em diclorometano (0,3 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,1 mL, 0,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e, então, concentrada sob

pressão reduzida para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((*L*-valil)óxi)metila como sal de HCl.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,99–8,06 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,10–7,30 (m, 3H), 6,97 (br s, 1H), 6,68–6,78 (m, 1H), 6,59–6,66 (m, 1H), 6,16–6,22 (m, 1H), 5,90–5,98 (m, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,60–3,90 (m, 3H), 1,70–2,60 (m, 10H), 0,75–1,34 (m, 12H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_4[\text{M} + \text{H}]^+$  802,3, encontrado 802,2.

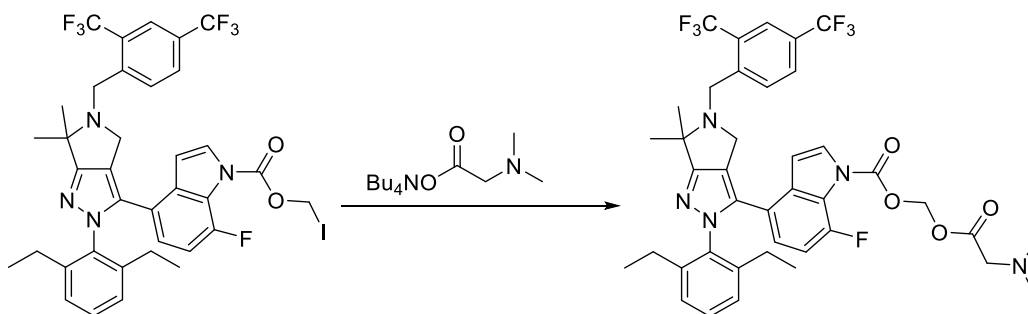
**Exemplo 29: Síntese de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)-benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(dimetilamino)metil)benzoil)óxi)metila**



[00277] Uma mistura de dimetilamina (0,40 mL, saturada em diclorometano), HOAc (0,80 mL), 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)óxi)metila (0,080 g, 0,096 mmol) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,200 g, 0,94 mmol) em diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi vertida em solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos, seguido por MeOH a 0 a 30 % em EtOAc) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-

dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((dimetilamino)metil)benzoil)óxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,10–2,40 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 864,3, encontrado 864,2.

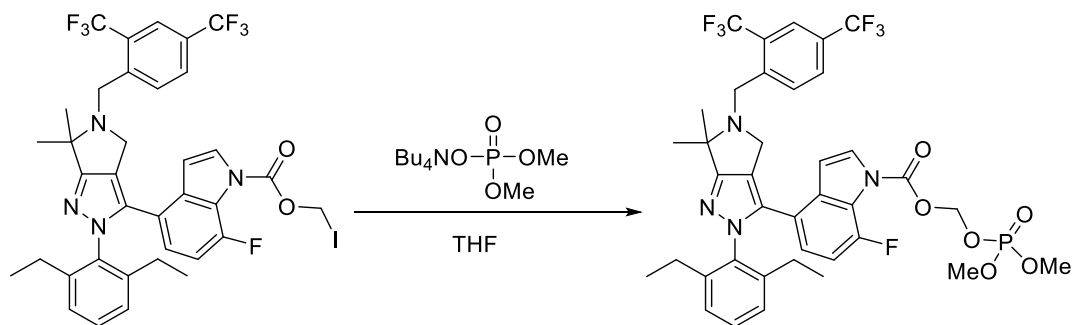
**Exemplo 30: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)-benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)óxi)metila**



[00278] Uma mistura de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (0,03 g, 0,04 mmol) e dimetilglicinato de tetrabutilamônio (20 mg, 0,06 mmol) em THF (0,6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com HOAc a 1 %) para proporcionar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)óxi)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91–7,96 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,81–6,87 (m, 1H), 6,65–6,72 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (s, 6H),

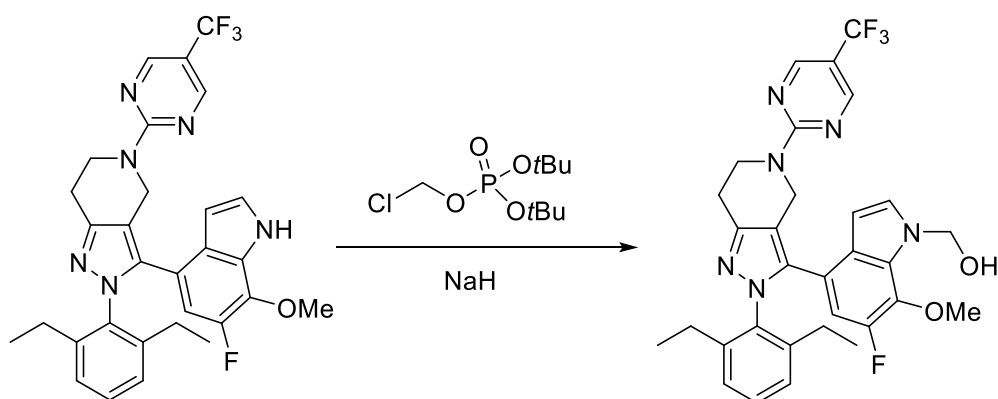
2,17–2,36 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,02 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{40}H_{41}F_7N_5O_4[M + H]^+$  788,3, encontrado 788,2.

**Exemplo 31: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((dimetoxifosforil)óxi)metila**



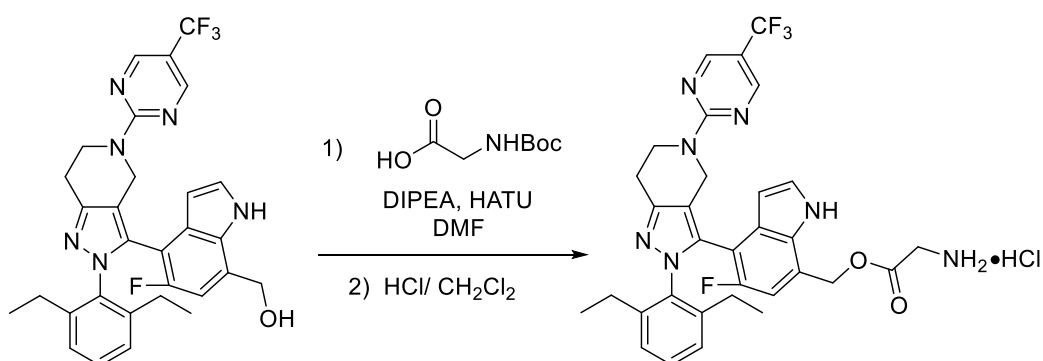
[00279] Uma mistura de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de iodometila (40 mg, 0,037 mmol) e dimetilfosfato de tetrabutilamônio (30 mg, 0,08) mmol) em THF (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. Após conclusão, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura e seca sobre  $MgSO_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 5 a 20 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetoxifosforil)óxi)metila.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,13 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,75–7,88 (m, 2H), 7,66–7,68 (m, 1H), 7,23–7,27 (m, 1H), 7,07–7,09 (m, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 11,8$  Hz, 1H), 6,59–6,66 (m, 2H), 5,81 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,14–2,38 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{38}H_{39}F_7N_4O_6P [M + H]^+$  811,2, encontrado 811,2.

**Exemplo 32: Síntese de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)metanol**



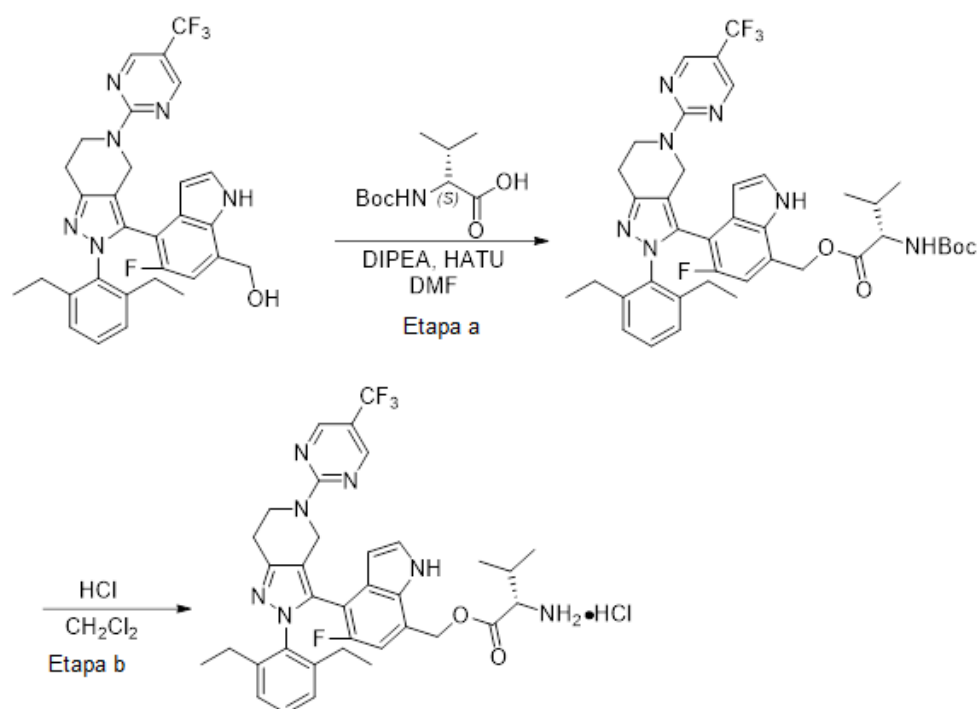
[00280] Uma mistura de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (200 mg, 0,35 mmol), (clorometil)fosfato de di-*tert*-butila (183 mg, 0,35 mmol) e NaH (100 mg, 60 % em óleo mineral, 2,5 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc a 0 a 80 % em hexanos) para proporcionar (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 2H), 7,24 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,00–7,10 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,71 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,30 (br s, 4H), 1,02 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> 595,2, encontrado 595,5.

**Exemplo 33: Síntese de cloridrato de glicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila**



[00281] A um frasco com DMF (3,0 mL) foi carregado (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)glicina (61 mg, 0,35 mmol), HATU (134 mg, 0,35 mmol) e di-isopropiletilamina (68 mg, 0,52 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. Após conclusão, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 50 % em hexanos) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi, então, dissolvido em diclorometano (3,0 mL) e tratado com HCl a 4 N em dioxano (2,0 mL) em temperatura ambiente durante 2 h. Após término da reação, o solvente foi removido e o resíduo foi triturado com diclorometano para proporcionar o cloridrato de glicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11,07 (bs, 1H), 8,56 (bs, 2H), 7,47–7,50 (m, 1H), 7,19–7,26 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 1,9, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 10,9 Hz 1H), 6,40–6,43 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,90 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,42–4,50 (m, 1H), 4,25–4,35 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,43–2,50 (m, 2H), 2,12–2,20 (m, 1H), 1,90 –1,98 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> 622,3, encontrado 622,2.

**Exemplo 34: Síntese de cloridrato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil-L-valinato**

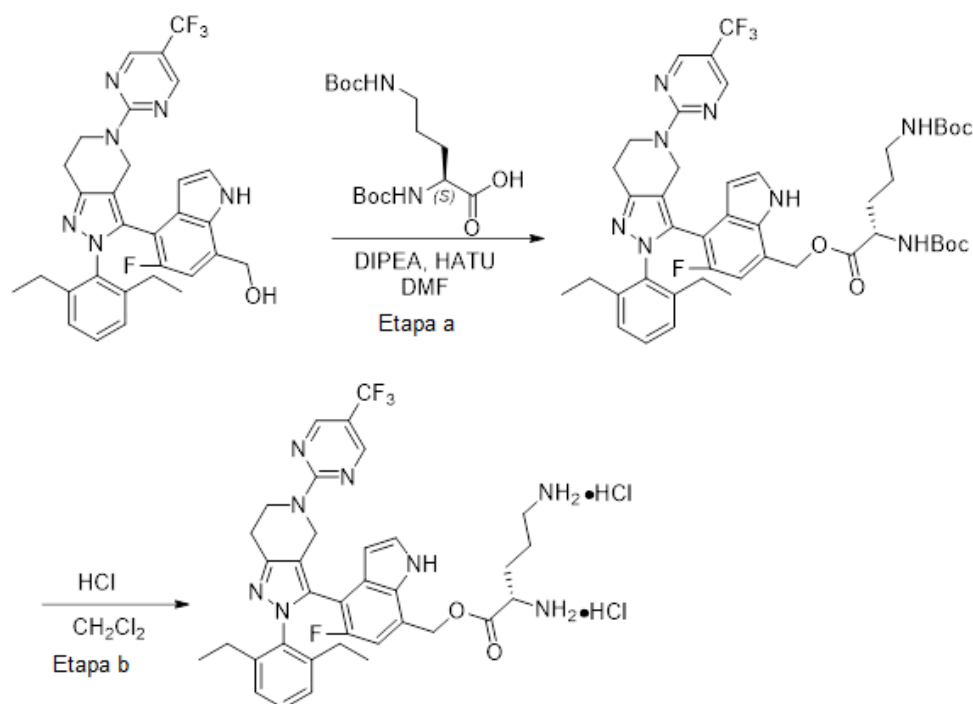


[00282] Etapa a: A um frasco com DMF (3,0 mL) foi carregado com (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)valina (77 mg, 0,35 mmol), HATU (134 mg, 0,35 mmol) e di-isopropiletilamina (68 mg, 0,53 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C durante 24 h. Após conclusão, a mistura foi extinta com H<sub>2</sub>O e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 50 % em hexanos) e concentrado *in vacuo* para proporcionar (*tert*-butoxicarbonil)-*L*-valinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 764,4, encontrado 764,3.

[00283] Etapa b: A uma solução agitada de (*tert*-butoxicarbonil)-*L*-valinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila (60 mg, 0,08 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (0,2 mL, 0,8 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após conclusão, a mistura de

reação foi diluída com água e solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , extraída com diclorometano, lavada com salmoura e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , com TFA a 0,1 %) para proporcionar o produto desejado. O material foi convertido ao sal de HCl para proporcionar cloridrato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil-L-valinato.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,65 (bs, 1H), 8,61–8,72 (m, 2H), 8,42 (bs, 2H), 7,56 (bs, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,88–6,98 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,42–5,55 (m, 2H), 4,74 (dd,  $J = 6,2, 15,2$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,15–4,20 (m, 1H), 3,92–4,05 (m, 1H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,28–2,40 (m, 2H), 2,00–2,20 (m, 2H), 1,85–1,92 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,83–0,90 (m, 6H), 0,61–0,63 (m, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  664,3, encontrado 664,2.

**Exemplo 35: Síntese de cloridrato de (S)-2,5-diaminopentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**

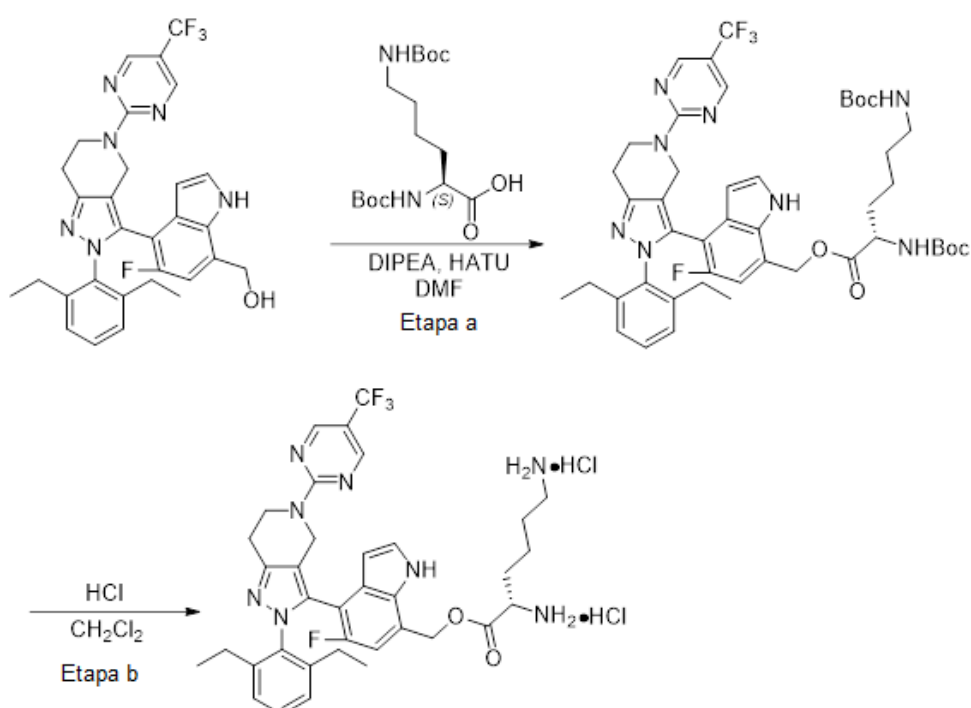


[00284] Etapa a: A um frasco com DMF (3,0 mL) foi carregado 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (110 mg, 0,19 mmol), ácido 2,5-bis(*terc*-butoxicarbonilamino)pentanoico (96 mg, 0,29 mmol), HATU (149 mg, 0,39 mmol) e di-isopropiletilamina (75 mg, 1,17 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. Após conclusão, a mistura foi extinta com H<sub>2</sub>O e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 100 % em hexanos), concentrado e seco sob vácuo para proporcionar (S)-2,5-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>[M + H]<sup>+</sup> 879,41, encontrado 879,5.

[00285] Etapa b: A uma solução agitada de (S)-2,5-bis((*terc*-butoxicarbonil)-amino)pentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila (75 mg, 3,6 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (0,18 mL, 0,68 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após conclusão, a mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O e solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, extraída com diclorometano, lavada com salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar o produto desejado. O material foi convertido ao sal de HCl para proporcionar cloridrato de (S)-2,5-diaminopentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (bs, 1H), 8,50–8,65 (m, 4H), 7,90–8,25 (m, 2H), 7,55 (bs, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 1,9, 10,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz 1H), 6,34 (bs, 1H), 5,35–5,54

(m, 2H), 4,73 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,56 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,38–4,45 (m, 2H), 4,05–4,25 (m, 2H), 2,85–3,00 (m, 2H), 2,75–2,80 (m, 2H), 2,31–2,40 (m, 2H), 1,95–2,10 (m, 1H), 1,65–1,78 (m, 4H), 1,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,65 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{35}H_{38}F_4N_8O_2$   $[M + H]^+$  679,3, encontrado 679,2.

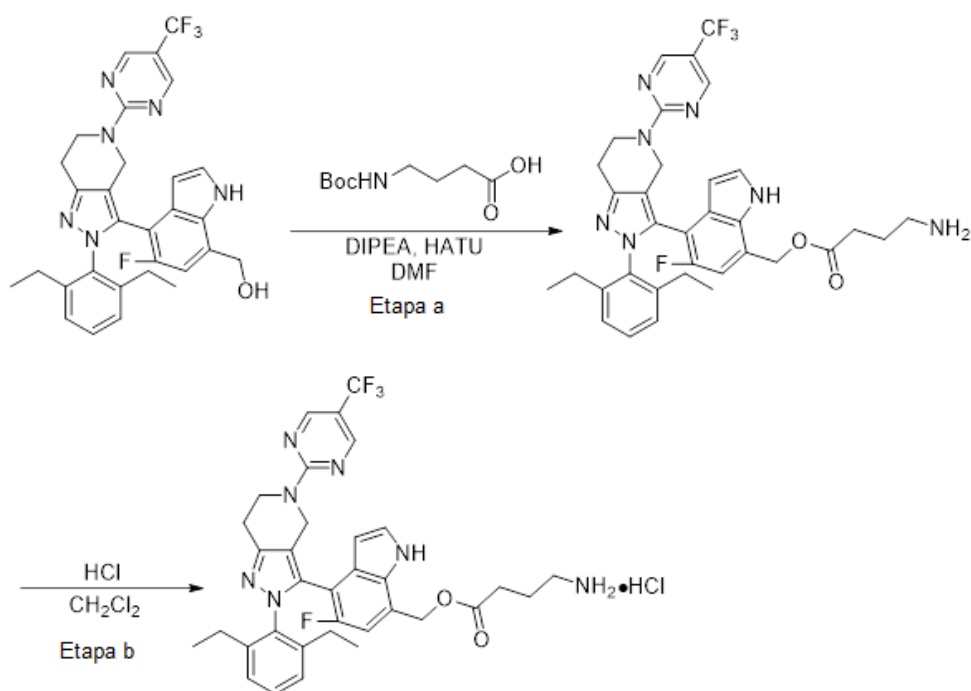
**Exemplo 36: Síntese de cloridrato de L-lisinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**



[00286] O **Exemplo 36** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>6</sub>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,71 (bs, 1H), 8,50–8,75 (m, 4H), 7,89 (bs, 2H), 7,56 (t,  $J = 2,8$  Hz 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 7,1$  Hz 1H), 6,30–6,35 (m, 1H), 5,38 - 5,54 (m, 2H), 4,73 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,15–4,30 (m, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 2,85–3,00 (m, 2H), 2,65–2,75 (m, 2H), 2,30–2,42 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 1H), 1,75–1,90 (m,

3H), 1,25–1,60 (m, 3H), 1,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,65 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{36}H_{40}F_4N_8O_2[M+H]^+$  693,3, encontrado 693,3.

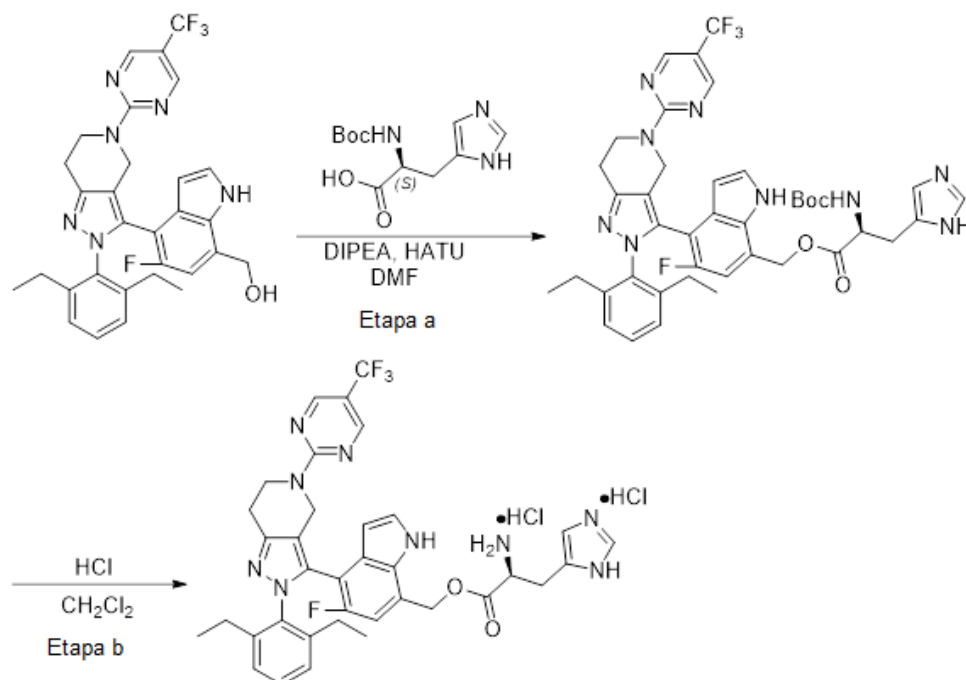
**Exemplo 37: Síntese de cloridrato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**



[00287] O **Exemplo 37** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,98 (s, 1H), 8,52–8,72 (m, 2H), 7,79 (bs, 2H), 7,52 (t,  $J = 3,1$  Hz 1H), 7,14–7,30 (m, 2H), 6,91 (dd,  $J = 1,6, 7,4$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 6,31 (dd,  $J = 1,9, 3,1$  Hz, 1H), 5,27 (d,  $J = 3,1$  Hz, 2H), 4,74 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,35–4,50 (m, 2H), 4,15–4,25 (m, 2H), 2,85–3,00 (m, 2H), 2,76–2,84 (m, 2H), 2,31–2,40 (m, 2H), 2,0–2,15 (m, 1H), 1,76–1,90 (m, 3H), 1,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,65 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{34}H_{35}F_4N_7O_2[M+H]^+$  650,3, encontrado

650,3.

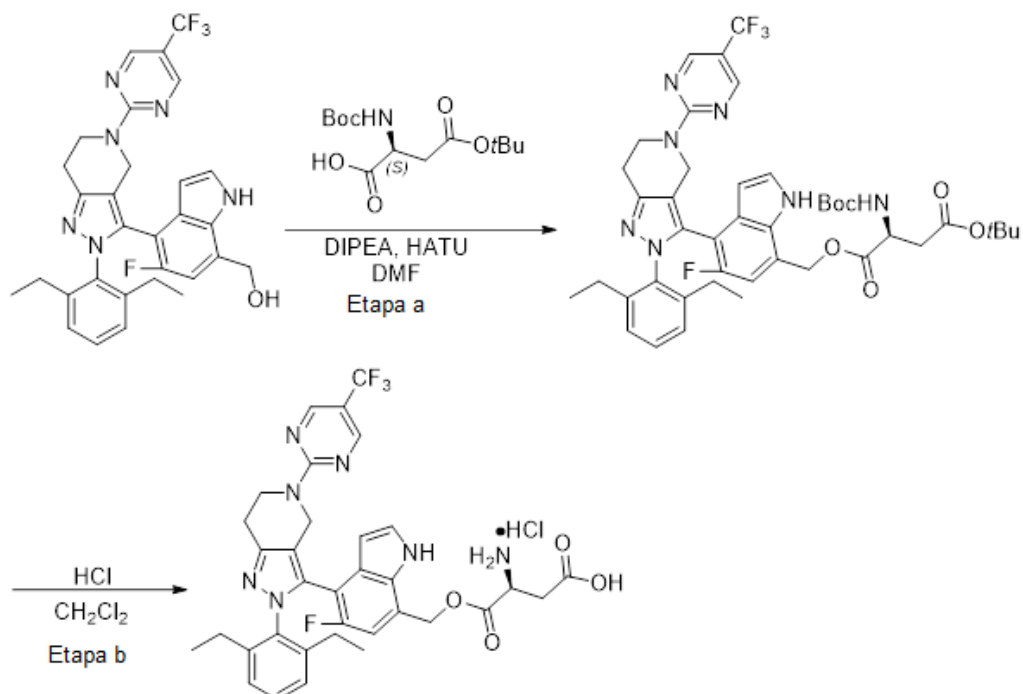
**Exemplo 38: Síntese de cloridrato de L-histidinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**



[00288] O **Exemplo 38** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando (*tert*-butoxicarbonil)-L-histidina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,76 (br s, 1H), 9,01 (d,  $J = 3,9$  Hz 1H), 8,55–8,75 (m, 4H), 7,55 (d,  $J = 2,8$  Hz 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,90–6,98 (m, 2H), 6,34 (bs, 1H), 5,37–5,54 (m, 2H), 4,75 (dd,  $J = 2,7, 15,6$  Hz, 1H), 4,56 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 2H), 4,15–4,25 (m, 1H), 3,25–3,35 (m, 2H), 2,85–2,95 (m, 3H), 2,30–2,42 (m, 2H), 2,00–2,10 (m, 1H), 1,82–1,90 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 0,65 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$  702,3, encontrado 701,9.

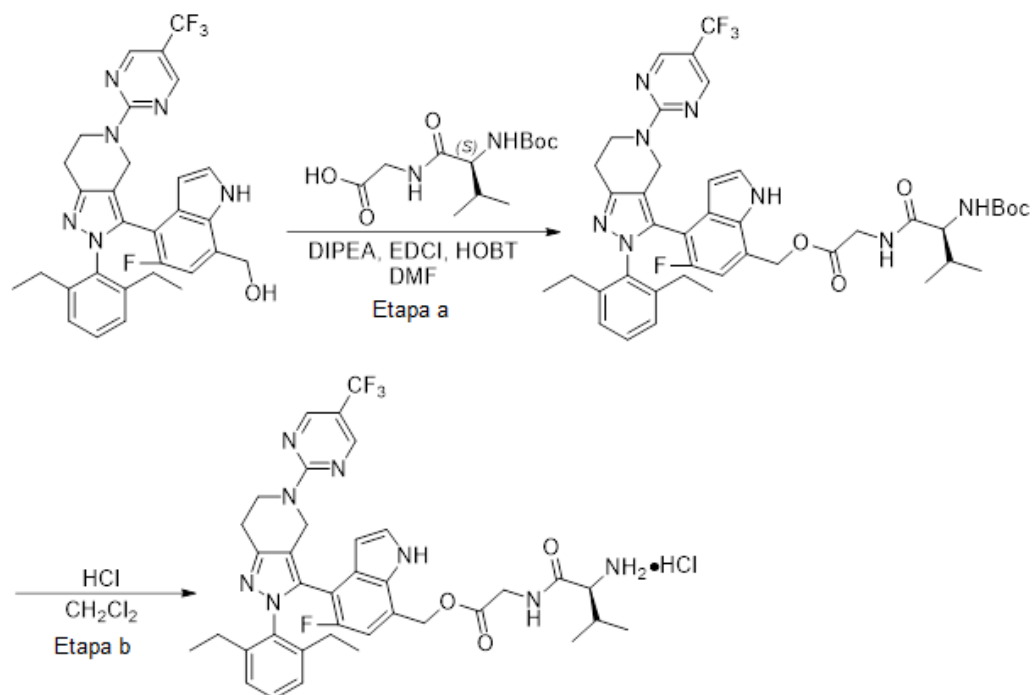
**Exemplo 39: Síntese de cloridrato de ácido (S)-3-amino-4-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-**

**2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metóxi)-4-oxobutanoico**



[00289] O **Exemplo 39** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando ácido (S)-4-(*tert*-butóxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (bs, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,46 (bs, 3H), 7,52 (t,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,90 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,87 (bs, 1H), 6,31 (bs, 1H), 5,25–5,40 (m, 2H), 4,57 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,15–4,30 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,99 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 2,85–2,92 (m, 2H), 2,30–2,38 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 1H), 1,82–1,90 (m, 1H), 1,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 0,65 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$  680,3, encontrado 680,1.

**Exemplo 40: Síntese de cloridrato de L-valilglicinato (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**

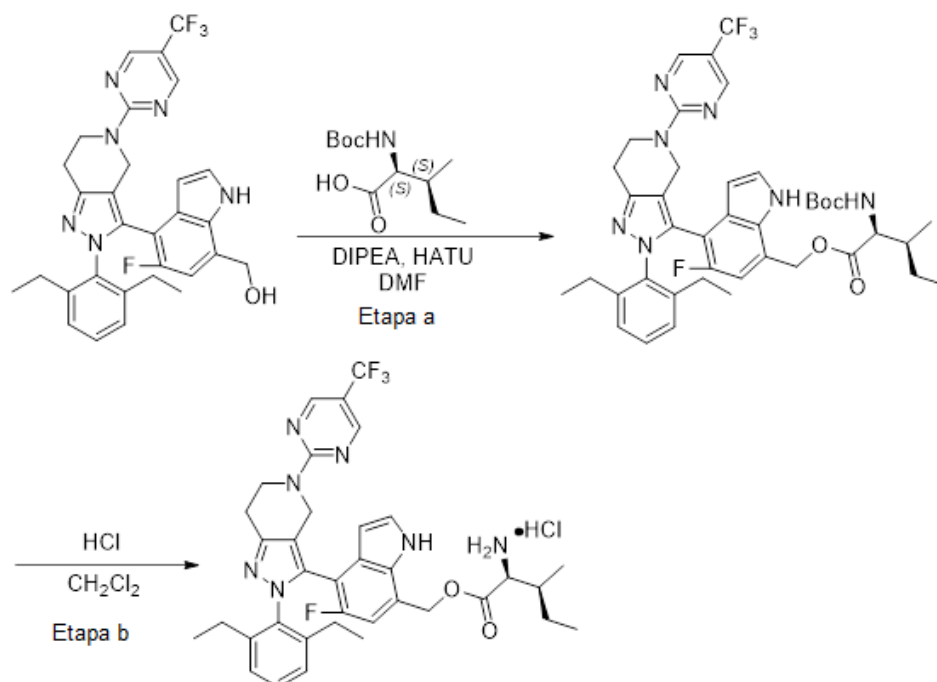


[00290] Etapa a: A um frasco com DMF (3,0 mL) foi carregado (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (150 mg, 0,27 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)-L-valilglicina (145 mg, 0,53 mmol), EDCI (101 mg, 0,53 mmol), HOBT (61 mg, 0,39 mmol) e DIPEA (102 mg, 0,77 mmol). A mistura foi agitada a 50 °C durante 24 h. Após término da reação, a reação foi processada e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 60 % em hexanos) para proporcionar(*tert*-butoxicarbonil)-L-valilglicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila.

[00291] Etapa b: A uma solução agitada de (*tert*-butoxicarbonil)-L-valilglicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila (180 mg, 0,02 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada solução de HCl a 4 N em dioxano (0,25 mL, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Após conclusão, o solvente foi diluído com água e solução saturada aquosa

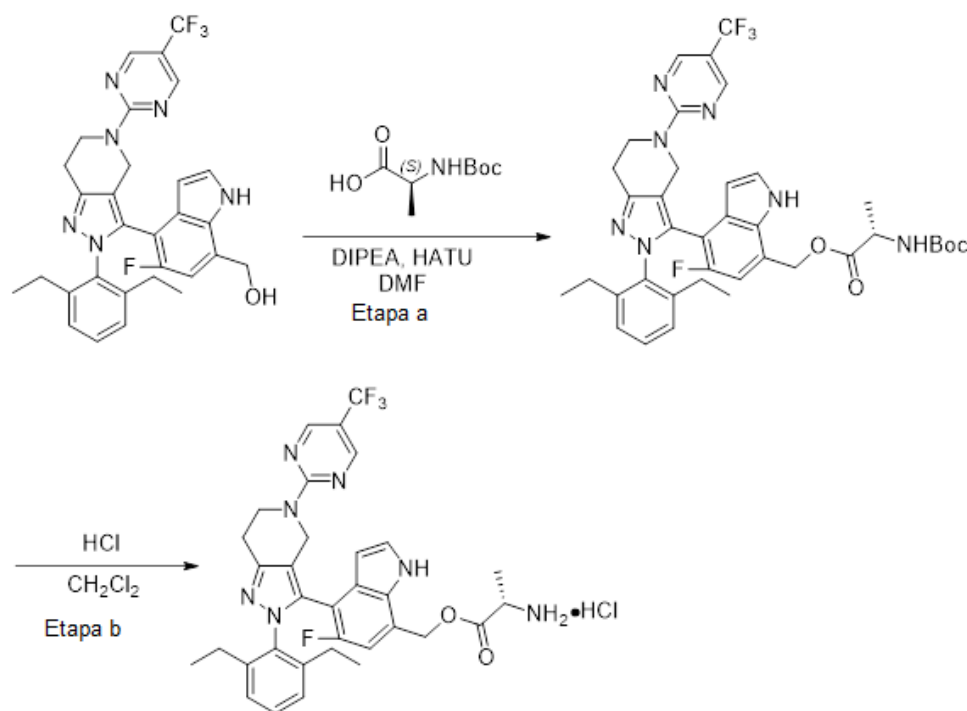
de NaHCO<sub>3</sub>, extraído com diclorometano, lavado com salmoura e seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna (EtOAc a 20-100 %/hexano) para proporcionar o produto desejado, o qual é convertido ao sal de HCl para proporcionar cloridrato de -L-valilglicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,09 (br s, 2H), 7,53 (t, *J* = 3,1 Hz 1H), 7,12–7,25 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,25–5,35 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,40–4,45 (m, 1H), 4,10–4,25(m, 2H), 3,91 (dd, *J* = 5,1, 17,2 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,85–2,92 (m, 2H), 2,31–2,40 (m, 2H), 1,90–2,08 (m, 2H), 1,80–1,90 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 0,80–0,85 (m, 6H), 0,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 721,3, encontrado 721,3.

**Exemplo 41: Síntese de cloridrato de L-isoleucinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**



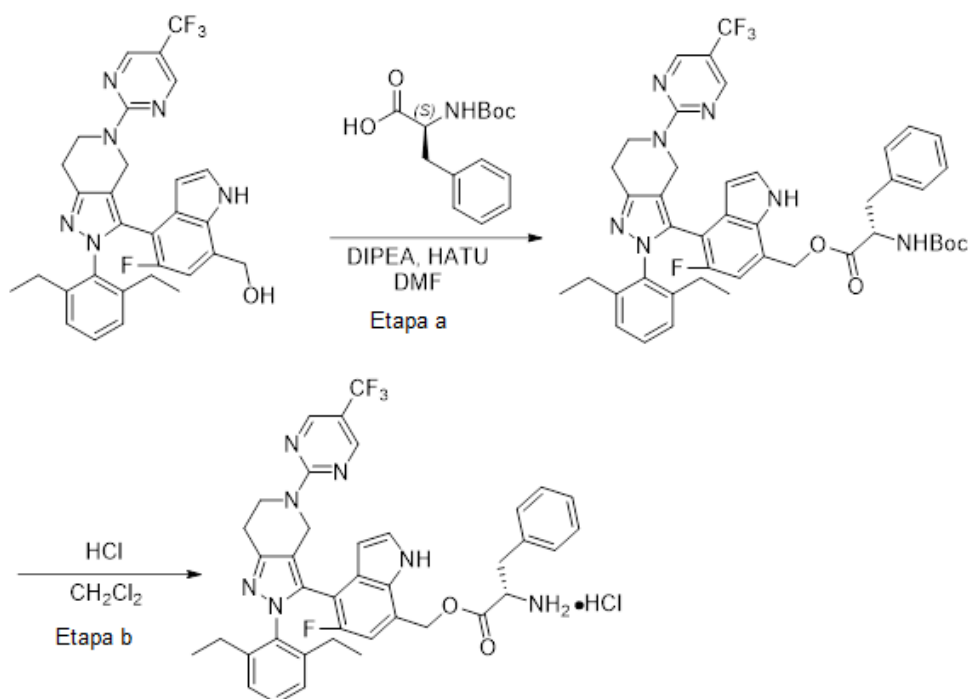
[00292] O **Exemplo 41** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando (*tert*-butoxicarbonil)-L-isoleucina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,42 (br s, 2H), 7,43–7,60 (m, 1H), 7,14–7,25 (m, 2H), 6,85–6,95 (m, 2H), 6,30–6,35 (m, 1H), 5,38–5,45 (m, 2H), 4,76 (dd, *J* = 5,8, 16,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,15–4,20 (m, 1H), 3,98–4,05 (m, 1H), 2,82–2,97 (m, 2H), 2,30–2,42 (m, 3H), 2,00–2,10 (m, 1H), 1,80–1,90 (m, 2H), 1,25–1,35 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,72–0,85 (m, 6H), 0,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 678,3, encontrado 678,3.

**Exemplo 42: Síntese de cloridrato de L-alaninato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila**



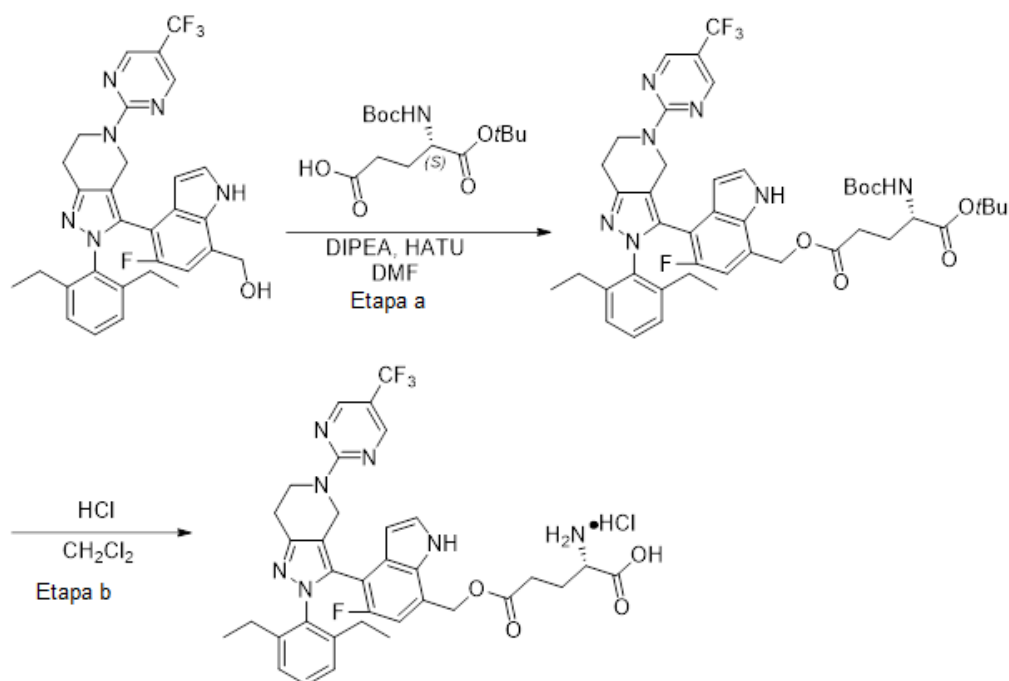
[00293] O **Exemplo 42** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando (*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,62 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,35 (br s, 2H), 7,56 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,12–7,25 (m, 2H), 6,85–6,95 (m, 2H), 6,30–6,35 (m, 1H), 5,35–5,50 (m, 2H), 4,73 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H), 4,56 (d,  $J = 15,76$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,15–4,22 (m, 2H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,25–2,40 (m, 2H), 2,00–2,10 (m, 1H), 1,82–1,90 (m, 1H), 1,38 (dd,  $J = 2,4, 7,5$  Hz, 3H), 1,12 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 0,65 (dd,  $J = 7,2, 15,6$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$  636,3, encontrado 636,2.

**Exemplo 43: Síntese de cloridrato de L-fenilalaninato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila**



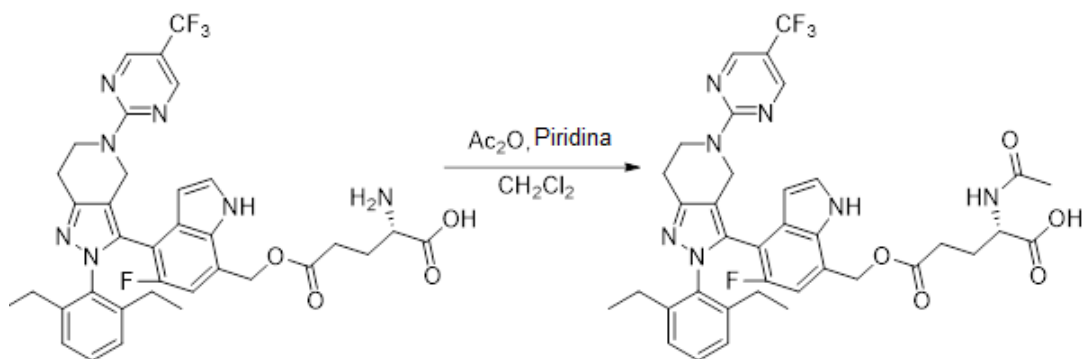
[00294] O **Exemplo 43** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando (*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,55 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,45–8,52 (m, 2H), 7,52–7,58 (m, 1H), 7,10–7,25 (m, 7H), 6,88–6,95 (m, 1H), 6,71 (dd,  $J = 11,4, 24,3$  Hz, 1H), 6,30–6,38 (m, 1H), 5,35–5,45 (m, 2H), 4,73 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 2H), 4,15–4,22 (m, 1H), 3,05–3,15 (m, 2H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,30–2,45 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 1H), 1,82–1,90 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,64 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2$ [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  712,3, encontrado 712,2.

**Exemplo 44: Síntese de cloridrato de ácido (S)-2-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)-5-oxopentanoico**



[00295] O **Exemplo 44** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando ácido (S)-5-(*tert*-butóxi)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (br s, 1H), 8,62–8,75 (m, 2H), 8,35–8,45 (m, 3H), 7,52 (t, *J* = 2,7 Hz 1H), 7,12–7,25 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 7,8, 11,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,31 (q, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,23–5,31 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 3,85–4,00 (m, 2H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,45–2,65 (m, 2H), 2,25–2,40 (m, 2H), 1,85–2,10 (m, 3H), 1,80–1,95 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 0,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 694,3, encontrado 694,2.

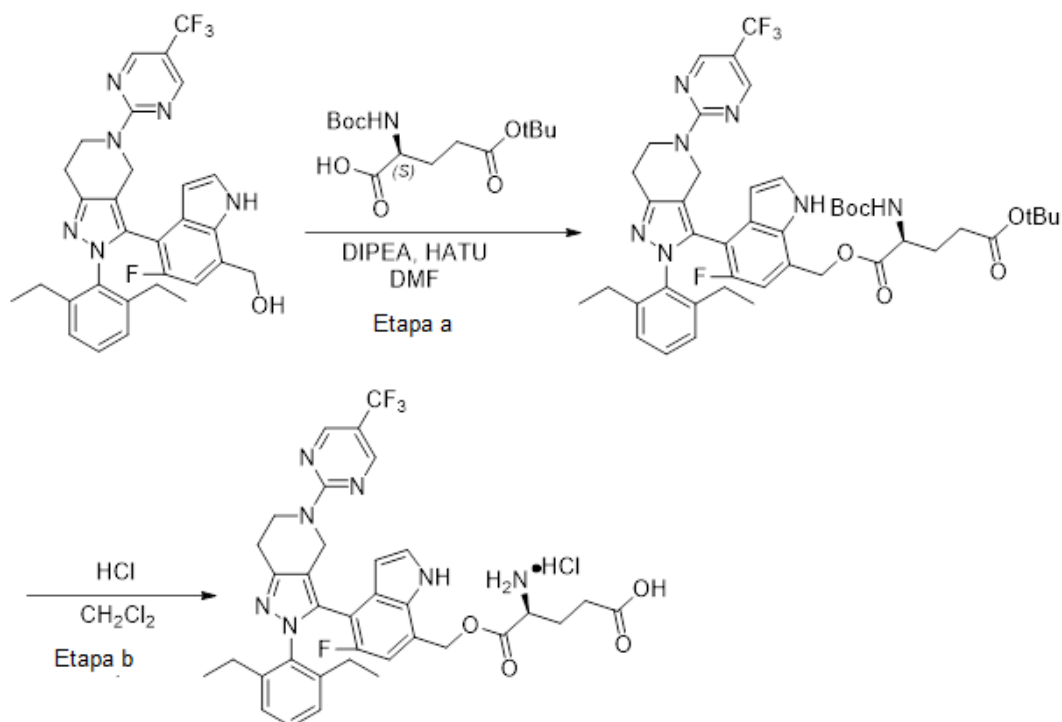
**Exemplo 45: Síntese de ácido (S)-2-acetamido-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)-5-oxopentanoico**



[00296] A uma solução agitada de ácido (S)-2-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metóxi)-5-oxopentanoico (70 mg, 0,113 mmol) em diclorometano (3,0 mL) em temperatura ambiente foram adicionados piridina (27 mg, 0,4 mmol) e anidrido acético (30 mg, 0,34 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, o solvente foi removido e o bruto material foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar o ácido (S)-2-acetamido-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metóxi)-5-oxopentanoico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,53 (br s, 1H), 8,55–8,80 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,37–4,45 (m, 1H), 4,18–4,25 (m, 2H), 3,45–3,85 (m, 1H), 2,85–2,98 (m, 2H), 2,30–2,45 (m, 4H), 1,95–2,10 (m, 2H), 1,85–1,92 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,70–1,78 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 0,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup> 736,3, encontrado 736,2.

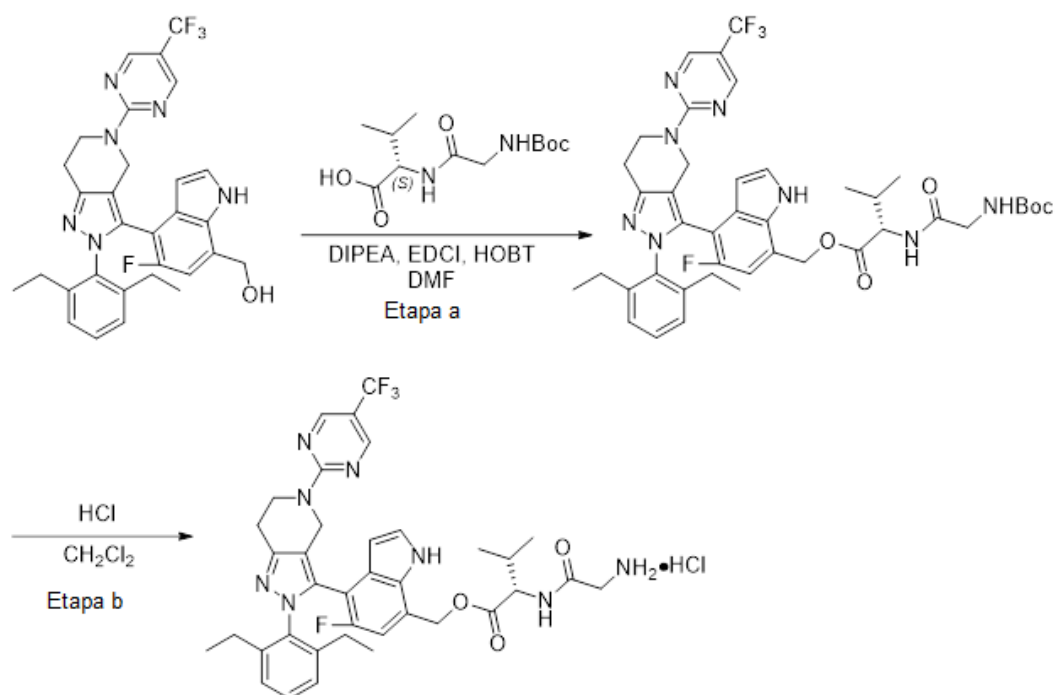
**Exemplo 46: Síntese de cloridrato de ácido (S)-4-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metóxi)-5-**

## oxopentanoico



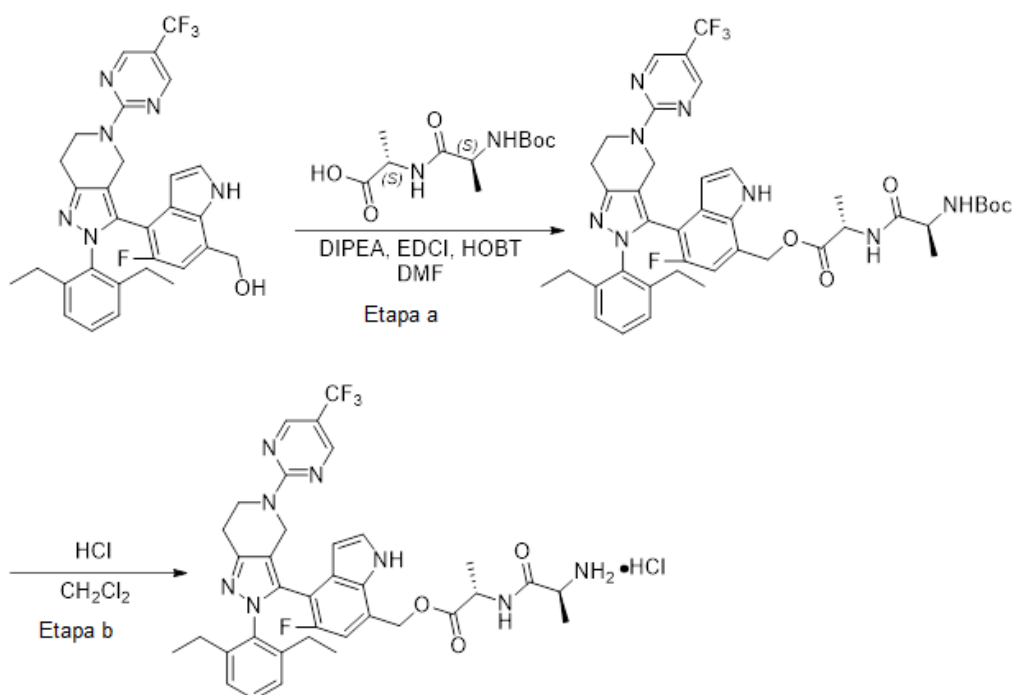
[00297] O **Exemplo 46** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 35** usando ácido (S)-5-(*tert*-butóxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,56 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,30–8,45 (m, 2H), 7,56 (t,  $J = 2,7$  Hz 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,90–6,98 (m, 2H), 6,30–6,38 (m, 1H), 5,36–5,52 (m, 2H), 4,74 (dd,  $J = 5,6, 16,0$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 1H), 4,05–4,25 (m, 2H), 3,35–4,00 (m, 1H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,30–2,45 (m, 4H), 1,95–2,10 (m, 3H), 1,83–1,95 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 0,65 (dd,  $J = 7,5, 14,9$  Hz, 3H), MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  694,3, encontrado 694,2.

**Exemplo 47: Síntese de cloridrato de glicil-L-valinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila**



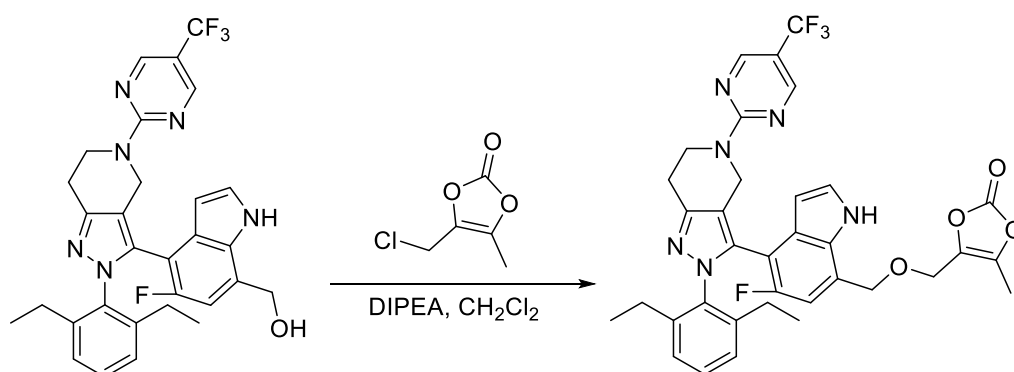
[00298] O **Exemplo 47** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 40** usando (*tert*-butoxicarbonil)glicil-L-valina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,60 (br s, 1H), 8,60–8,75 (m, 2H), 8,05 (br s, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,14–7,25 (m, 2H), 6,90–6,95 (m, 1H), 6,86 (dd,  $J = 2,0, 11,0$  Hz, 1H), 6,32 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,30–5,45 (m, 2H), 4,78 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J = 16,0$  Hz, 2H), 4,35–4,45 (m, 2H), 4,15–4,25 (m, 1H), 3,55–3,70 (m, 2H), 2,85–2,96 (m, 2H), 2,30–2,45 (m, 2H), 2,00–2,10 (m, 2H), 1,83–1,90 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,75–0,85 (m, 6H), 0,63 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$  721,3, encontrado 721,2.

**Exemplo 48: Síntese de cloridrato de L-alanil-L-alaninato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila**



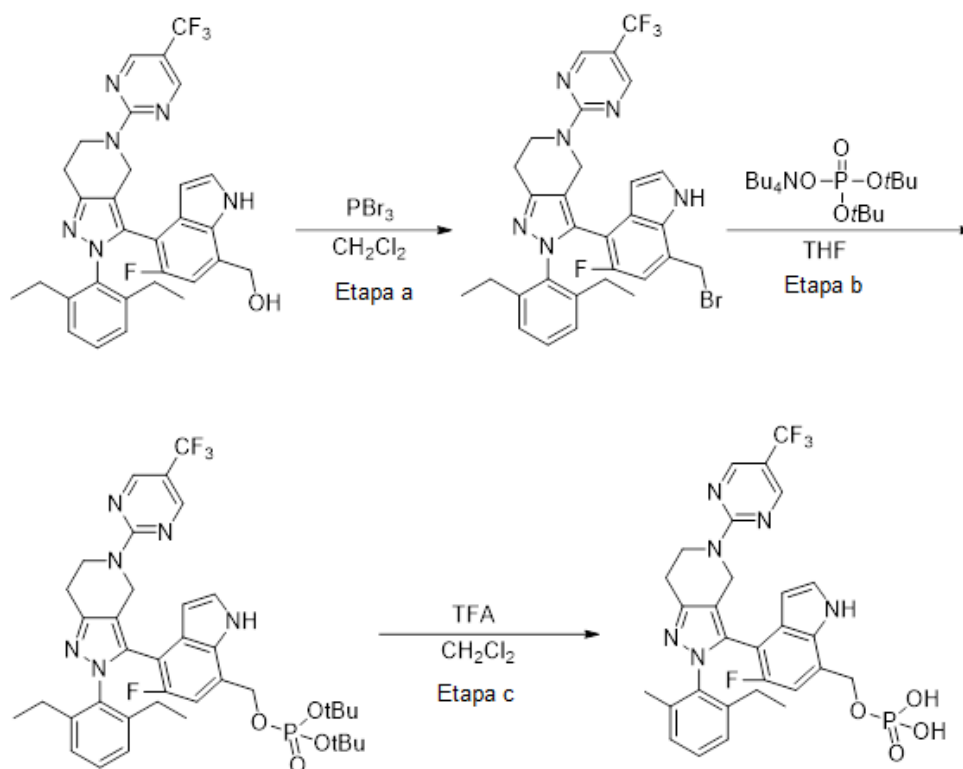
[00299] O **Exemplo 48** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 40** usando (*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-L-alanina e (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 (br s, 1H), 8,50–8,95 (m, 3H), 8,10 (br s, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,12–7,25 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 6,0, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (br s, 1H), 5,25–5,38 (m, 2H), 4,73 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,35–4,45 (m, 2H), 4,15–4,25 (m, 1H), 3,70–3,92 (m, 1H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,30–2,38 (m, 2H), 2,00–2,10 (m, 1H), 1,80–1,87 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,10–1,18 (m, 6H), 0,60–0,66 (m, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 707,3, encontrado 707,2.

**Exemplo 49: Síntese de 4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona**



[00300] A uma solução agitada de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol) em diclorometano (4,0 mL) em temperatura ambiente foram adicionados di-isopropiletilamina (151 mg, 1,2 mmol) e 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (150 mg, 0,78 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. Após conclusão, a mistura foi extinta com H<sub>2</sub>O e o bruto foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar a 4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17 (br s, 1H), 8,47 (br s, 2H), 7,32–7,40 (m, 1H), 7,10–7,35 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,35–6,45 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 4,3, 16,1 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 6,0, 16,5 Hz, 1H), 4,38–4,45 (m, 1H), 4,25–4,35 (m, 1H), 3,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,38–2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11–2,25 (m, 2H), 1,85–2,05 (m, 2H), 0,91–1,12 (m, 3H), 0,70–0,89 (m, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 677,2, encontrado 677,3.

**Exemplo 50: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metila**



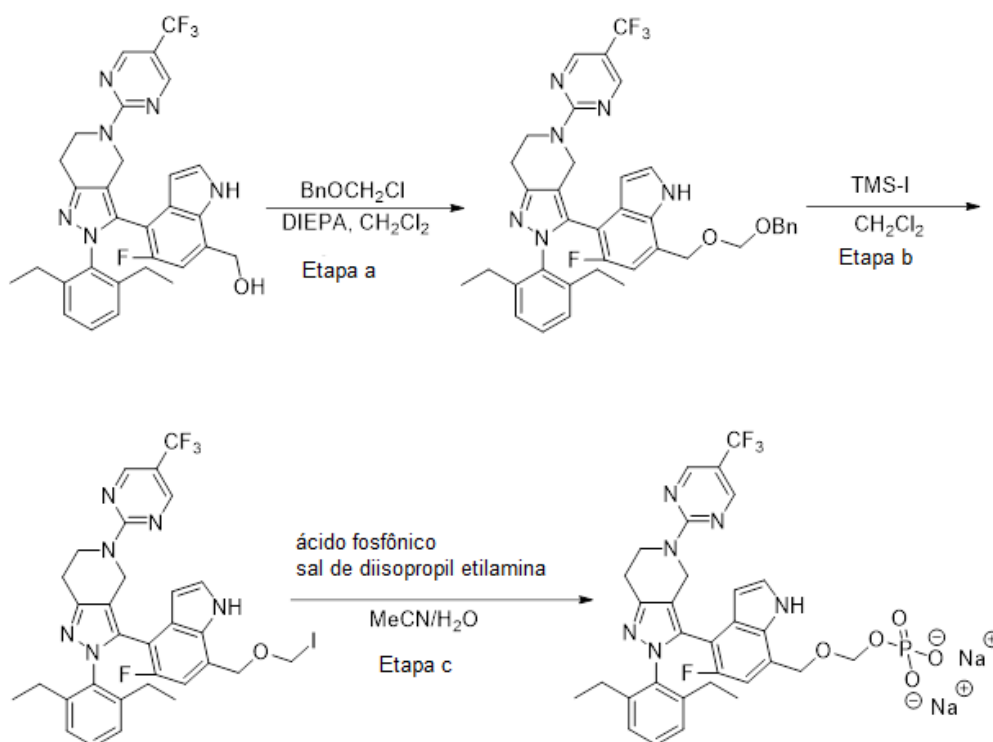
[00301] Etapa a: A uma solução agitada de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (30 mL) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  foi adicionado  $\text{PBr}_3$  (95 mg, 0,32 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para  $0\text{ }^\circ\text{C}$  e agitada durante 2 h. Após término da reação, o solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar 3-(7-(bromometil)-5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina, a qual foi usada diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00302] Etapa b: A uma solução agitada de 3-(7-(bromometil)-5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (85 mg, 1,24 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado di-*terc*-butil-fosfato de tetrabutilamônio (91 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e o bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a

10 a 100 % em hexanos) para proporcionar ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil)fosfato de di-*terc*-butila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup> 757,32, encontrado 757,3.

[00303] Etapa c: A uma solução agitada ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil)fosfato de di-*terc*-butila (70mg, 0,92 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) a 0 °C foi adicionado TFA (52 mg, 0,46 mmol) gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após término da reação, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar di-hidrogeno fosfato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (br s, 2H), 7,43 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,15–7,25 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,20–5,30 (m, 2H), 4,91 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,42–4,50 (m, 1H), 4,30–4,37 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,44 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,12–2,19 (m, 1H), 1,90–1,98 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P[M+H]<sup>+</sup> 645,2, encontrado 645,6.

**Exemplo 51: Síntese de di-hidrogeno fosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metóxi)metila**



[00304] Etapa a: A uma solução agitada de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (140 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionada di-isopropiletilamina (77 mg, 0,74 mmol) e ((clorometóxi)metil)benzeno (77 mg, 0,49 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 50 °C e agitada durante 4 h. Após conclusão, a mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , extraída com diclorometano, lavada com salmoura e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10 a 100 % em hexanos) para proporcionar 3-(7-(((benzilóxi)metóxi)metil)-5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (br s, 1H), 8,47 (br s, 2H), 7,32–7,40 (m, 4H), 7,12–7,25 (m, 3H), 6,85 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 6,35 (t,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,85–4,98 (m, 7H), 4,69 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40–4,50 (m, 1H), 4,25–4,35 (m, 1H), 3,0–

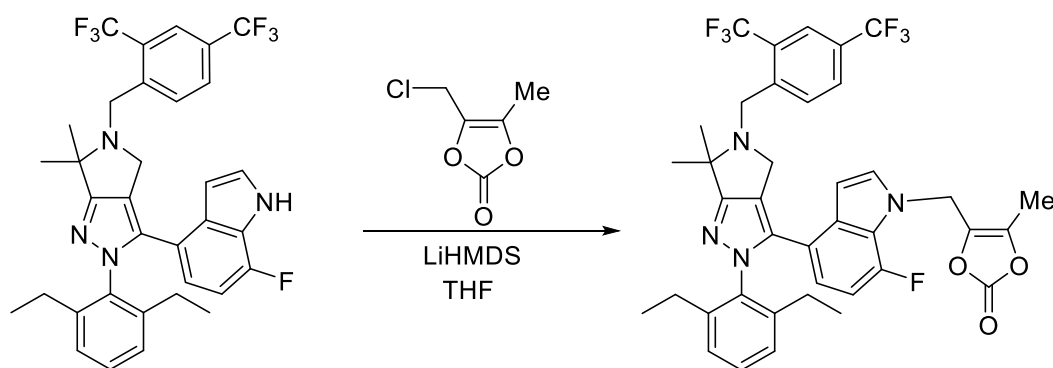
3,12 (m, 1H), 2,45–2,60 (m, 2H), 2,15–2,25 (m, 1H), 1,85–2,05 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,73 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{38}H_{36}F_4N_6O_2$   $[M+H]^+$  685,74, encontrado 685,5.

[00305] Etapa b: A uma solução agitada de 3-(7-(((benzilóxi)metóxi)metil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (140 mg, 0,20 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado iodeto de trimetilsilila (0,5 mL, 0,51 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Após término da reação, o solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-((iodometóxi)metil)-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, a qual foi usada diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00306] Etapa c: A uma suspensão agitada de sal de di-isopropil etilamina de ácido fosfônico (482 mg, 1,0 mmol) em MeCN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (5 gotas) foi adicionada 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-((iodometóxi)metil)-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (140 mg, 0,19 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Após término da reação, o solvente foi removido *in vacuo* e a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> a 0,1 %) e liofilizada para proporcionar o sal de amônio de di-hidrogeno fosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)metila. O material foi convertido ao sal de sódio por meio de diluição com MeCN (0,6 mL)/H<sub>2</sub>O (0,4 mL) e adição de NaOH a 0,1 M (213  $\mu$ L, 2 equiv.) e liofilização até secagem para proporcionar o sal dissódico de di-hidrogeno fosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-

pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metóxi)metila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,07 (br s, 2H), 7,37 (br s, 1H), 7,07–7,15 (m, 2H), 6,79 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,21 (br s, 2H), 4,87–4,95 (m, 2H), 4,76 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 4,15–4,25 (m, 2H), 3,60–3,85 (m, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,00–2,25 (m, 4H), 1,65–1,85 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,35–0,50 (m, 3H), MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_5\text{P}[\text{M}+\text{H}]^+$  675,2, encontrado 675,7.

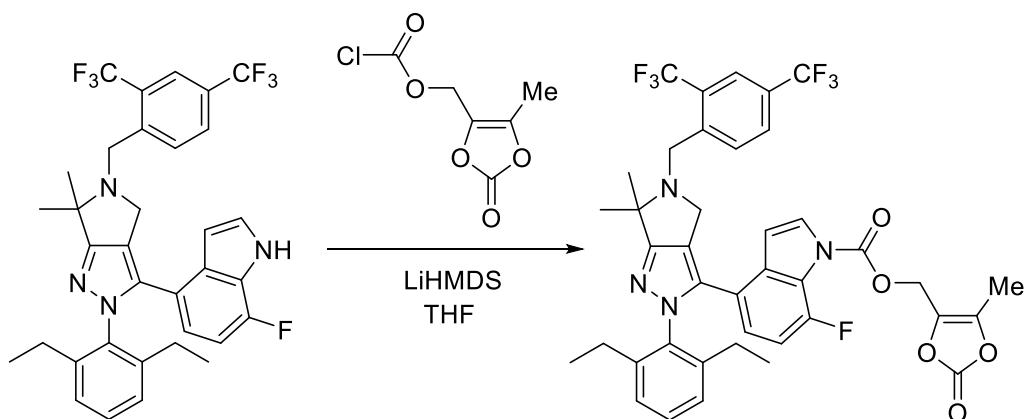
**Exemplo 52: Síntese de 4-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona**



[00307] Etapa a: A uma solução agitada de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (400 mg, 0,64 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada solução de LiHMDS a 1 M em THF (1 mL, 1 mmol) a  $-78$  °C. Após agitação durante 30 min, uma solução de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (113 mg, 0,76 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado a  $-78$  °C. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 3 h. Após conclusão, solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 10 a 30 % em hexanos) para proporcionar 4-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)-

5-metil-1,3-dioxol-2-ona.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,06, 13,7$  Hz, 1H), 6,54 (dd,  $J = 2,8, 3,6$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 4,3, 8,2$  Hz, 1H), 4,99 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,61 (q,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20–2,25 (m, 2H), 2,05–2,15 (m, 2H), 1,85–2,05 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 0,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  741,3, encontrado 741,2.

**Exemplo 53: Síntese de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetra-hidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila**

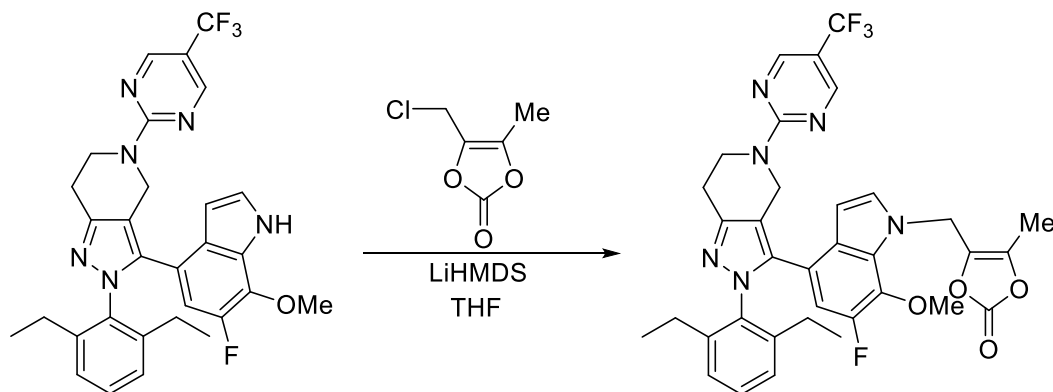


[00308] A um frasco de fundo redondo de 50 mL carregado com 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,5 g, 3,84 mmol) em diclorometano anidro (6 mL) a  $-40$  °C foi adicionada trietilamina (0,77 g, 7,62 mmol), seguido por trifosgeno (0,88 g, 4,58 mmol) gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi agitada a  $-40$  °C durante 1 h, então, aquecida para a temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, a mistura de reação foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar carbonocloridato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, o qual foi

usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00309] O **Exemplo 53** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 52** usando carbonocloridato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila e 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,90–7,97 (m, 2H), 7,81 (br s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,83 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60–6,75 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (br s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,25–2,38 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup> 785,2, encontrado 785,1.

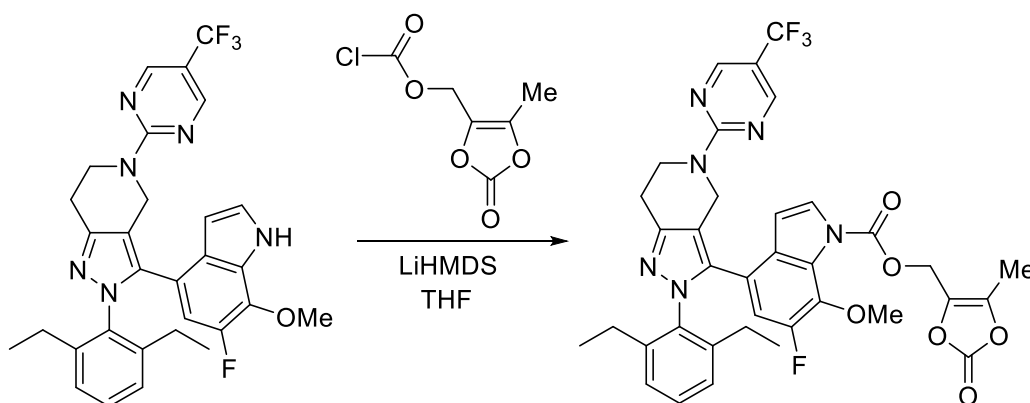
**Exemplo 54: Síntese de 4-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona**



[00310] O **Exemplo 54** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 52** usando 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona e 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,40 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 5,02 (br s, 2H), 4,78 (br s, 2H), 4,25–4,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (br s, 2H), 2,89 (br s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (br s, 4H), 0,67–1,12

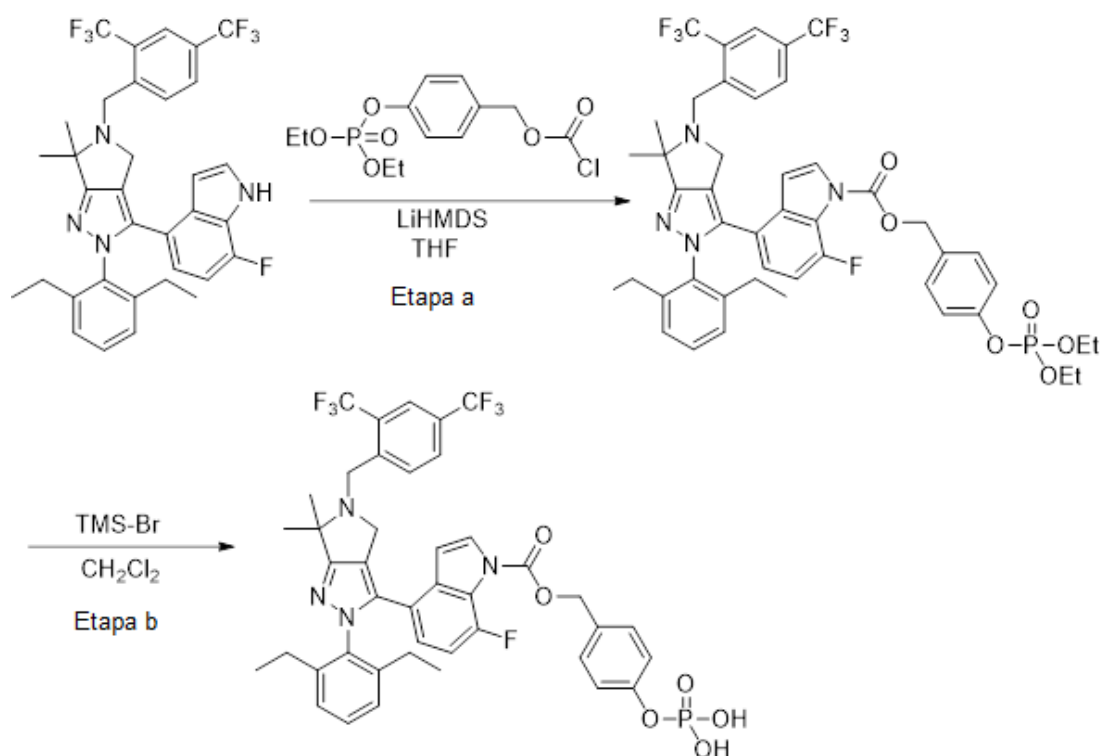
(m, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{35}H_{32}F_4N_6O_4[M+H]^+$  677,24, encontrado 677,2.

**Exemplo 55: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila**



[00311] O **Exemplo 55** foi preparado de forma similar ao procedimento conforme descrito no **Exemplo 52** usando cloroformato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila e 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,58 (br s, 2H), 7,78 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,15–7,22 (m, 2H), 6,50–6,65 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,38 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,97 (br s, 2H), 2,30–2,40 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 0,98–1,25 (m, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{36}H_{32}F_4N_6O_6[M+H]^+$  721,23, encontrado 721,2.

**Exemplo 56: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 4-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetra-hidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilóxi)metil)fenila**



[00312] Etapa a: A um frasco de fundo redondo de 50 mL carregado com 4-(hidroximetil)fenol (0,27 g, 1,73 mmol), trietilamina (0,27 g, 1,73 mmol) e diclorometano anidro (6 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de dietilfosforila (0,54 g, 4,32 mmol) gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Após conclusão, a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 10 a 80 % em hexanos) para proporcionar 4-(hidroximetil)fenilfosfato de dietila.

[00313] A uma solução agitada de 4-(hidroximetil)fenilfosfato de dietila (0,27 g, 1,73 mmol) e trietilamina em diclorometano anidro (10 mL) a 0 °C foi adicionado trifosgeno (0,54 g, 4,32 mmol) lentamente durante 5 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Após conclusão, a mistura de reação foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar

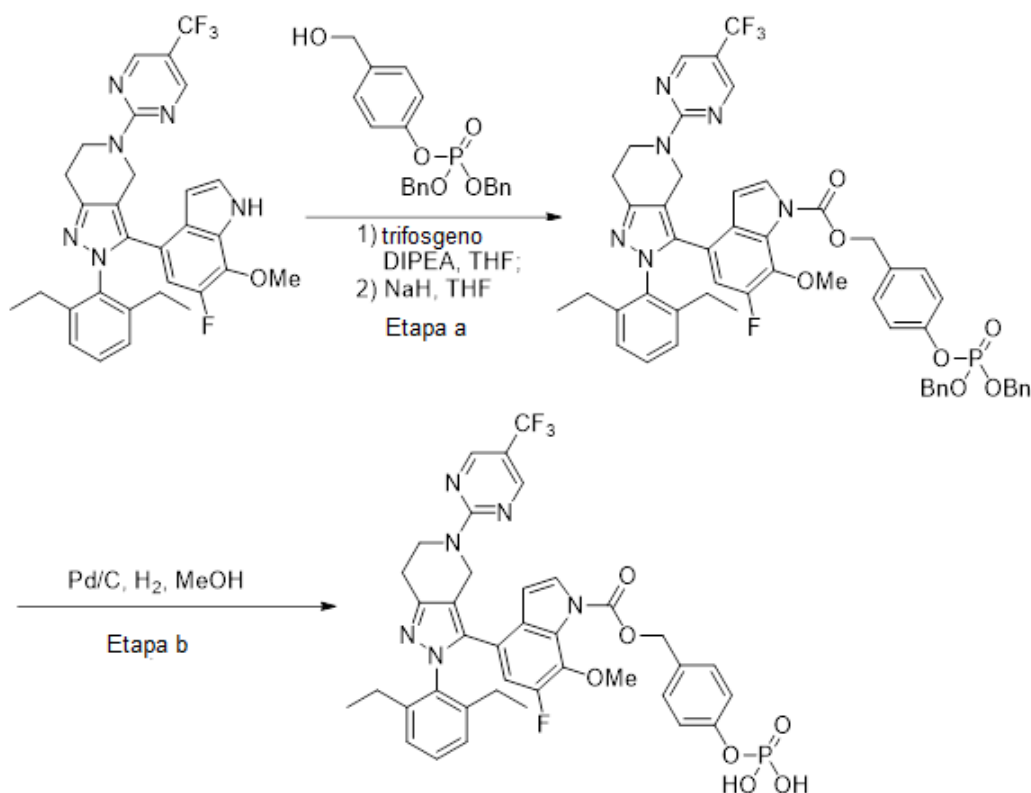
carbonocloridato de 4-((dietoxifosforil)óxi)benzila, o qual foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00314] A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetra-hidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (150 mg, 0,23 mmol) em THF (4 mL) foi adicionada solução de LiHMDS a 1 M em THF (0,38 mL, 0,38 mmol) a  $-78$  °C. Após agitação durante 30 min, uma solução de carbonocloridato de 4-((dietoxifosforil)óxi)benzila (153 mg, 0,47 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado a  $-78$  °C. A mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Após conclusão, solução saturada aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 10 a 60 % em hexanos) para proporcionar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((dietoxifosforil)óxi)benzila. MS: (ES) *m/z* calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  915,3, encontrado 915,3.

[00315] Etapa b: A uma solução agitada de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((dietoxifosforil)óxi)benzila (100 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (2,5 mL) foi adicionado bromotrimetilsilano (83 mg, 0,55 mmol) em temperatura ambiente durante 8 h. Após conclusão, a mistura foi concentrada até secagem e purificada por meio de HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , com TFA a 0,1 %) para proporcionar 2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-(fosfonóxi)benzil-4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzila).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,82 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,35 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,9$  Hz,

2H), 7,16 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,83 (dd,  $J = 8,2, 12,1$  Hz, 1H), 6,65–6,75 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 2,15–2,30 (m, 4H), 1,93 (s, 6H), 0,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H) MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{42}H_{38}F_7N_4O_6P$   $[M+H]^+$  859,24, encontrado 859,2.

**Exemplo 57: Síntese de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-1-carboxilato de 4-(fosfonóxi)benzila**



[00316] Etapa a: A uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (3,0 g, 24,5 mmol) em 100 mL de THF foi adicionado uma solução a 1,0 M de *t*BuOK em THF (27,04 mL, 27,04 mmol). A mistura foi aquecida para 70 °C e tetrabenzilfosfato foi adicionado (14,5 g, 26,95 mmol). Após 1 h a 70 °C, hexanos foi adicionado à mistura e os conteúdos foram filtrados. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para produzir (4-formilfenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{19}O_5P$   $[M + H]^+$  383,1, encontrado 383,2.

[00317] A uma solução de (4-formilfenil)fosfato de dibenzila (3,5 g,

9,16 mmol) em 50 mL de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  (0,65 g, 18,3 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 h, a mistura foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar 4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  385, encontrado 385,1.

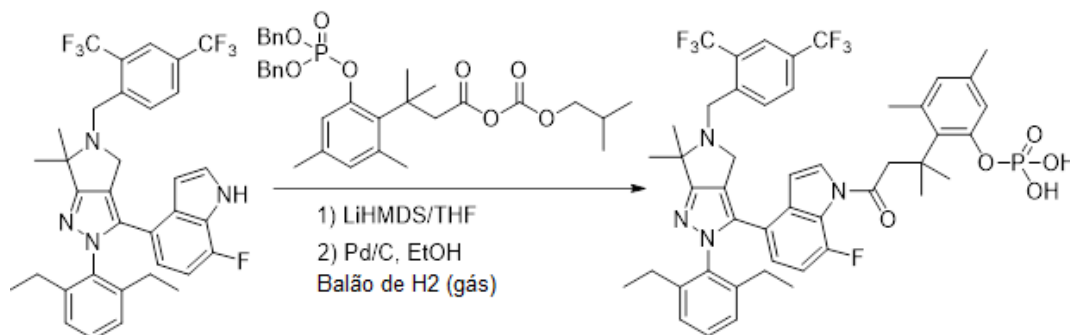
[00318] A uma solução de 4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila (3,56 g, 9,24 mmol) em 30 mL de THF a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionada diisopropiletilamina (2,98 g, 23,1 mmol) e trifosgeno (3,0 g, 10,1 mmol). Após agitação a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, a reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para formar o cloroformato bruto.

[00319] A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1H-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (250 mg, 0,442 mmol) em 1,2 mL de THF a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado NaH (26 mg, 1,05 mmol). Após agitação a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, uma solução do cloroformato bruto formado acima (247 mg, 0,553 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado à mistura. A solução foi agitada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, então, extinta com  $\text{H}_2\text{O}$ . As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 50 % em hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-

3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)benzila.

[00320] Etapa b: A uma solução de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)benzila (150 mg, 0,15 mmol) em 7 mL de THF foi adicionado Pd/C a 10 % (50 mg). A mistura foi agitada sob um balão de H<sub>2</sub> durante 1 h, então, filtrada através de Celite, concentrada e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-(fosfonóxi)benzila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (br s, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,20–6,60 (m, 10H), 5,80 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,08 (br s, 2H), 1,68–1,95 (m, 2H), 0,98–1,45 (m, 6H), MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 795,22, encontrado 795,2.

**Exemplo 58: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetra-hidro-6,6-dimetilpirrolo-[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenila**



[00321] A uma solução de ácido 3-(2-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (1,0 g, 2,07 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina, seguido por

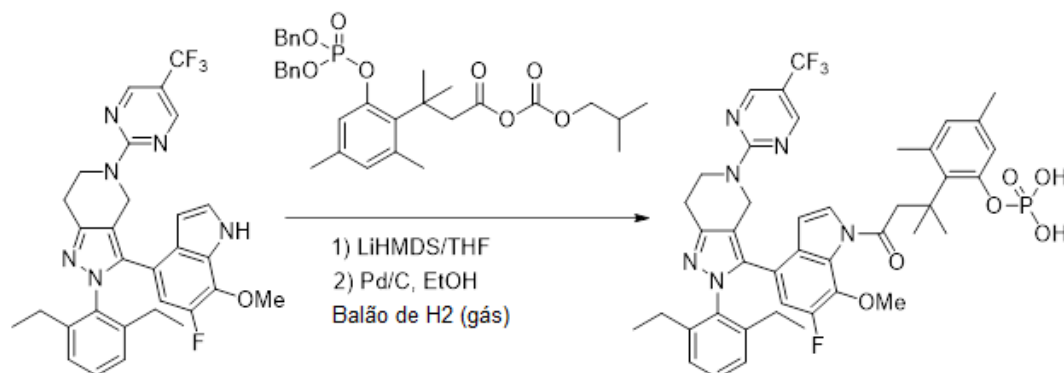
cloroformato de isobutila (298 mg, 2,49 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0 °C gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após término da reação, a mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar anidrido (isobutil carbônico) de ácido 3-(2-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico, o qual foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00322] A uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (400 mg, 0,63 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada solução a 1 M de LiHMDS em THF (1,01 mL, 1,01 mmol) a -78 °C. Após agitação durante 30 min, uma solução de anidrido (isobutil carbônico) de ácido 3-(2-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (0,46 g, 0,8 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada a -78 °C e agitada durante 1 h. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Após conclusão, solução saturada aquosa de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (1EtOAc a 0 a 60 % em hexanos) para proporcionar (2-(4-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil)fosfato de dibenzila.

[00323] A uma solução do fosfato resultante (270 mg, 0,25 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (200 mg) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(4-(5-

(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,22 (br s, 1H), 8,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,15 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 6,82–6,95 (m, 3H), 4,49 (br s, 2H), 3,85–4,05 (m, 4H), 3,66 (br s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,42–2,60 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,90 (s, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,23 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  913,3, encontrado 913,3.

**Exemplo 59: Síntese de di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo-[4,3-*c*]piridin-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenila**

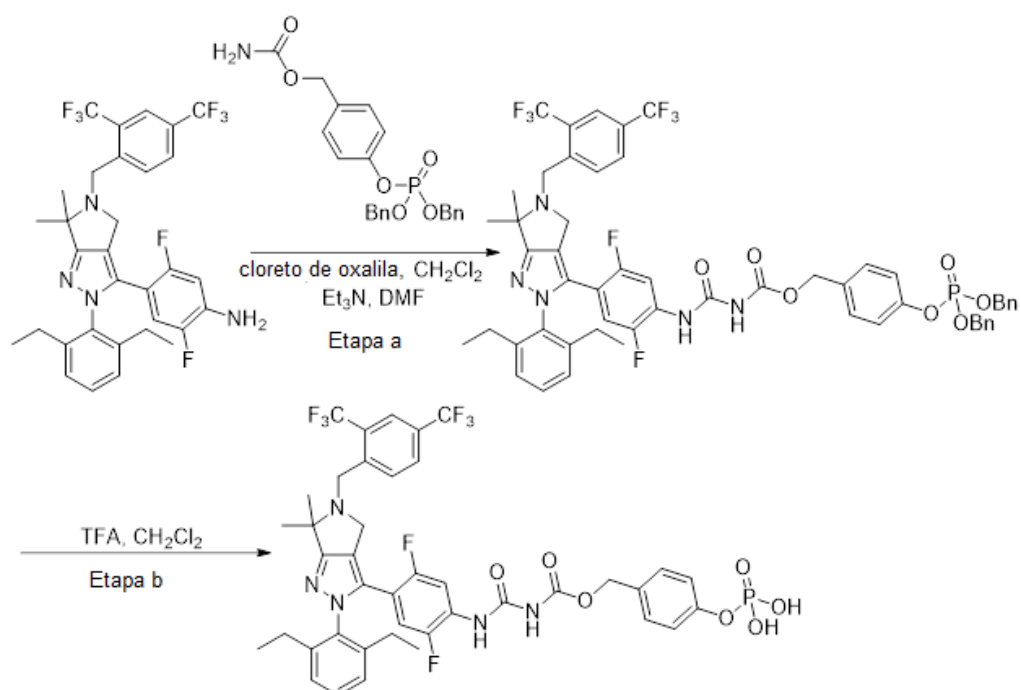


[00324] A uma solução de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (150 mg, 0,27 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado LiHMDS a 1 M em THF (0,43 mL, 0,43 mmol) a  $-78$  °C. Após agitação durante 30 min, uma solução de anidrido (isobutil carbônico) de ácido 3-(2-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (193 mg, 0,33 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionado a  $-78$  °C e agitada durante 1 h. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Após conclusão, solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e

concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (1EtOAc a 0 a 40 % em hexanos) para proporcionar (2-(4-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil)fosfato de dibenzila.

[00325] A uma solução do fosfato resultante (120 mg, 0,12 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado Pd/C a 10 % (100 mg) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metóxi-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (br s, 2H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30–7,38 (m, 1H), 7,21 (br s, 2H), 7,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,46–6,50 (m, 2H), 4,76 (bs, 2H), 4,25–4,45 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,91 (br s, 2H), 2,46 (br s, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,65–2,05 (m, 4H), 0,80–1,20 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup> 849,31, encontrado 849,2.

**Exemplo 60: Síntese de *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)-fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil)carbamoil)carbamato de (4-fosfonoxifenil)metila**



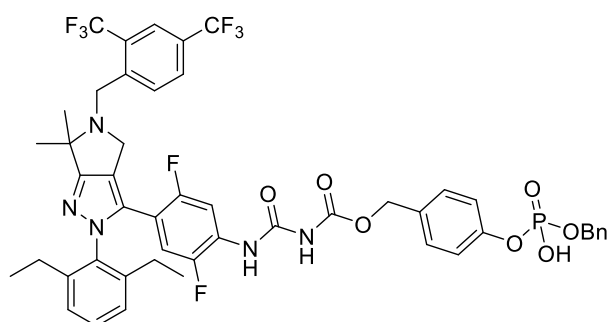
[00326] Etapa a: A uma solução de 4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibenzila (3,56 g, 9,24 mmol) em 2,4 mL de THF a 0 °C foi adicionada di-isopropiletilamina (2,98, 23,1 mmol) e trifosgeno (3,0 g, 10,1 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, NH<sub>4</sub>OH (5,0 mL, 41 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, então, concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 20 a 80 % em hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)benzila. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 428,1, encontrado 428,1.

[00327] A uma solução de carbamato de 4-((*bis*(benzilóxi)fosforil)óxi)benzila (700 mg, 1,63 mmol) em diclorometano (12 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,3 g, 2,45 mmol). Após agitação a 0 °C durante 1 h, a mistura foi aquecida a 50 °C durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (2 mL) e adicionado a uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (150 mg, 0,16 mmol) em THF (2 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante

5 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dibenziloxifosforilóxi-3-fenil)metila.

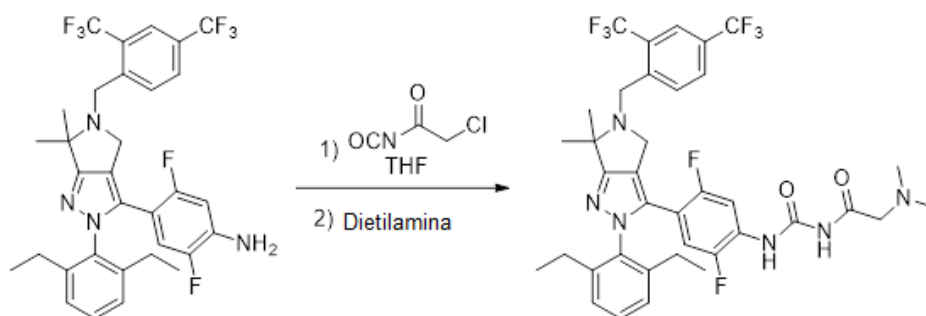
[00328] Etapa b: A uma solução de *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de 4-dibenziloxifosforilóxi-3-fenil)metila (150 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada gota a gota uma mistura a 1:1 de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) e H<sub>2</sub>O (0,4 mL) A mistura foi aquecida a 50 °C durante 48 h, , então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado sobre HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil)carbamoil)carbamato de (4-fosfonoxifenil)metila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95–8,08 (m, 3H), 7,35–7,45 (m, 3H), 7,08–7,25 (m, 4H), 6,53 (dd, *J* = 6,7, 11,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 2,05–2,25 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>41</sub>H<sub>38</sub>F<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 896,2, encontrado 896,2.

**Exemplo 61:** *N*-((4-(5-((2,4-*bis*(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil)carbamoil)carbamato de 4-(benziloxi(hidróxi)fosforil)oxifenil)metila



[00329] A etapa b de **Exemplo 60** também proporcionou o **Exemplo 61**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,79 (s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 8,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,85– 8,10 (m, 3H), 7,25–7,40 (m, 7H), , 7,20 (d,  $J = 22,2$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,53 (dd,  $J = 6,7, 11,4$  Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 2,10–2,25 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  986,3, encontrado 986,3.

**Exemplo 62: Síntese de *N*-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-(dimetilamino)acetamida**

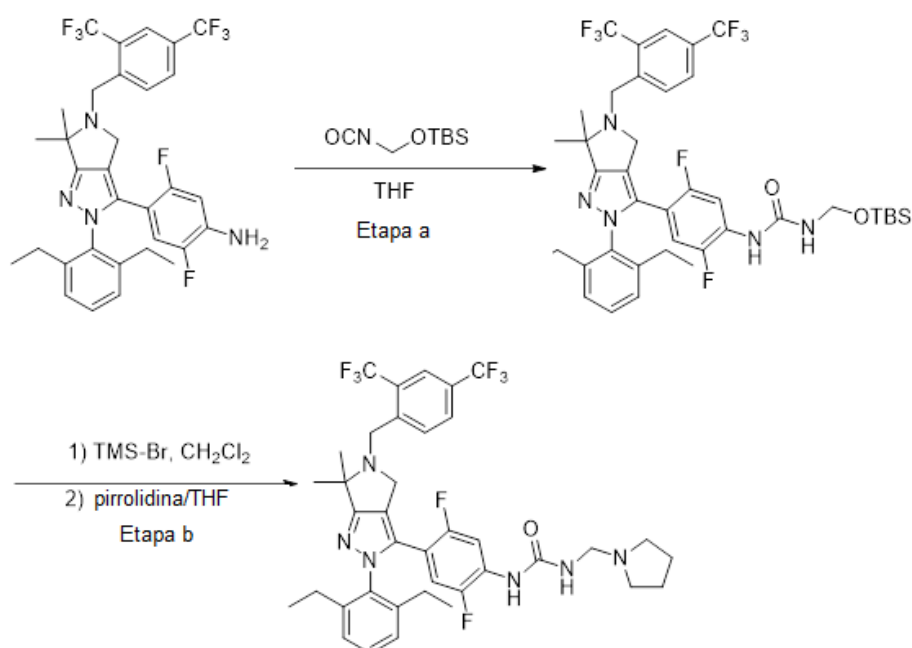


[00330] A uma solução agitada de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (400 mg, 0,64 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado isocianato de 2-cloroacetila em temperatura ambiente. Após e agitação durante 16 h, a mistura foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar *N*-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-

cloroacetamida.

[00331] A uma solução de *N*-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-cloroacetamida do acima (125 mg, 0,17 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada dimetilamina (0,35 mL, 0,34 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 16 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (H<sub>2</sub>O/ACN, TFA a 0,1 %) para proporcionar *N*-((4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,3 (br s, 1H), 10,3 (br s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 7,90–8,25 (m, 4H), 7,40–7,45 (m, 1H), 7,20–7,28 (m, 2H), 6,55–6,65 (m, 1H), 4,10–4,35 (m, 3H), 3,70 (br s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,17 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 1,45 (s, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 751,3, encontrado 751,2.

**Exemplo 63: Síntese de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ureia**



[00332] Etapa a: A uma solução agitada de ácido 2-hidroxiacético (5,0 g, 65,7 mmol) em diclorometano (100 mL) a 0 °C foram adicionados imidazol (11,7 g, 164,3 mmol) e TBSCl (19,7 g, 131,4 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com a adição gota a gota de solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavado com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O bruto material foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00333] A uma solução de ácido 2-*terc*-butildimetilsililoxi acético (10,0 g, 32,6 mmol) em 50 mL de diclorometano a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (8,23 g, 65,3 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente. Após término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e seco sob vácuo. O bruto material foi usado diretamente na próxima etapa.

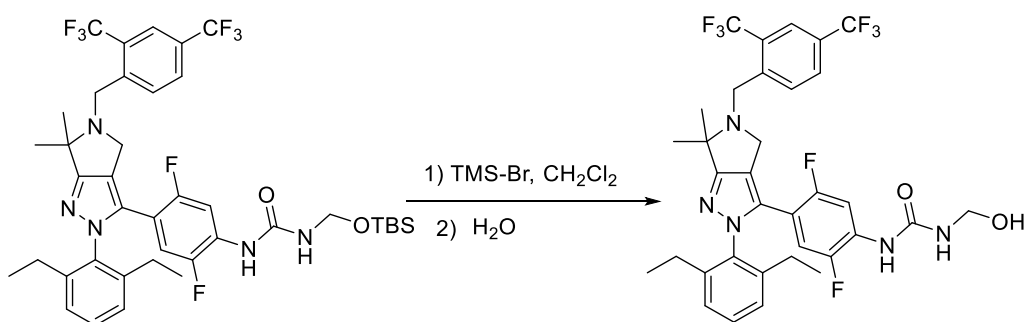
[00334] A uma solução agitada de cloreto de 2-*terc*-butildimetilsililoxi acetila (5,0 g, 15,4 mmol) em uma mistura a 1:1 de Acetona:H<sub>2</sub>O (30 mL) foi adicionado NaN<sub>3</sub> (2,5 g, 38,5 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Após conclusão, o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar azida de 2-*terc*-butildimetilsililoxi acetila. A azida (3,2 g 1,63 mmol) foi dissolvida em 20 mL de clorofórmio em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e usado diretamente na próxima etapa.

[00335] A uma solução de *terc*-butil(isocianatometóxi)dimetilsilano (0,56 g) foi dissolvido em THF (5 mL) e adicionado a uma solução de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolol[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (1,25 g, 2,0 mmol)

em THF (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc a 0 a 100 % em hexanos, com Et<sub>3</sub>N a 1 %) para proporcionar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)ureia. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>F<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 810,3, encontrado 810,1.

[00336] Etapa b: A uma solução de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)ureia (150 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (84 mg, 0,55 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, concentrada *in vacuo*. Este material foi dissolvido em diclorometano (4,0 mL) e pirrolidina (65 mg, 0,92 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ureia. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (d, *J* = 5,9, Hz, 1H), 8,00–8,10 (m, 3H), 7,42–7,48 (m, 1H), 7,20–7,35 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 6,6, 11,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,35–4,55 (m, 2H), 3,85–4,20 (m, 2H), 3,45–3,55 (m, 2H), 3,10–3,35 (m, 3H), 2,25 (q, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,90–2,18 (m, 5H), 1,65 (s, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>F<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 749,3, encontrado 749,2.

**Exemplo 64: Síntese de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(hidroximetil)ureia**



[00337] Etapa a: A uma solução de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)ureia (200 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (1,4 mL) foi adicionado gota a gota TMSBr (0,11 mL, 0,86 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, então, concentrada *in vacuo* e purificada por meio de HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O, com TFA a 0,1 %) para proporcionar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)benzil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(hidroximetil)ureia. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) □□8,00–8,25 (m, 4H), 7,42–7,50 (m, 1H), 7,25–7,30 (m, 2H), 6,36–6,45 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,40–4,70 (m, 5H), 2,25 (q, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,80–1,95 (m, 6H), 1,04 (t, *J* = 3,5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 696,3, encontrado 696,3.

### Exemplo 65

[00338] Este exemplo ilustra a avaliação da atividade biológica associada com os compostos específicos da invenção.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Células

#### *Células que Expressam o Receptor de C5a*

##### **Células U937**

[00339] As células U937 constituem uma linhagem de células monocíticas que expressam C5aR e estão disponíveis a partir da ATCC (VA). Estas células foram cultivadas como uma suspensão em meio RPMI-1640 suplementado com L-glutamina a 2 mM, 1,5 g/l de

bicarbonato de sódio, 4,5 g/l de glicose, HEPES a 10 mM, piruvato de sódio a 1 mM e FBS a 10 %. As células foram cultivadas sob 5 % de CO<sub>2</sub>/95 % de ar, a 100 % de umidade e a 37 °C e subcultivadas duas vezes por semana a 1:6 (as células foram cultivadas em uma faixa de densidade de 1 x 10<sup>5</sup> a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml) e coletadas a 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Antes do ensaio, as células foram tratadas durante toda a noite com AMP cíclico a 0,5 mM (Sigma, OH) e lavadas uma vez antes de uso. As células U937 tratadas com cAMP podem ser usadas em ensaios de ligação do ligante de C5aR e ensaios funcionais.

### **Neutrófilos Humanos Isolados**

[00340] Opcionalmente, neutrófilos humanos ou de murino podem ser usados para o ensaio quanto à atividade dos compostos. Os neutrófilos podem ser isolados do sangue humano fresco ao usar a separação por densidade e centrifugação. Resumidamente, sangue integral é incubado com partes iguais de dextrana a 3 % e colocado para separar durante 45 minutos. Após separação, a camada superior é colocada por cima de 15 ml de Ficoll (15 ml de Ficoll para cada 30 ml da suspensão sanguínea) e centrifugada durante 30 minutos a 400 x g sem nenhum freio. A pelota no fundo do tubo é, então, isolada e ressuspensa no tampão de lise PharmLyse RBC (BD Biosciences, San Jose, CA), após o que a amostra é centrifugada outra vez durante 10 minutos a 400 x g com freio. A pelota celular restante é ressuspensa conforme apropriado e consiste em neutrófilos isolados.

### **Ensaio**

#### **Inibição da Ligação do Ligante de C5aR**

[00341] Células U937 tratadas com cAMP que expressam C5aR foram centrifugadas e ressuspensas no tampão de ensaio (HEPES a 20 mM, pH de 7,1, NaCl a 140 mM, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM e com albumina de soro de bovino a 0,1%) em uma concentração de 3 x 10<sup>6</sup> células/ml. Os ensaios de ligação foram configurados como segue. 0,1

ml de células foi adicionado a placas de ensaio que contêm 5 µl do composto, totalizando uma concentração final de ~2 a 10 µM de cada composto para seleção (ou parte de uma resposta à dose para as determinações de IC<sub>50</sub> dos compostos). Em seguida, 0,1 ml de C5a marcado com <sup>125</sup>I (obtido a partir da Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluído no tampão de ensaio até uma concentração final de ~50 pM, resultando ~30.000 com por cavidade, foi adicionado e as placas foram lacradas e incubadas durante cerca de 3 horas a 4 °C em uma plataforma com agitador. As reações foram aspiradas em filtros de vidro GF/B previamente umedecidos em uma solução a 0,3% de polietileno imina (PEI) em um coletor de células a vácuo (Packard Instruments; Meriden, CT). Fluido de cintilação (40 µl; Microscint 20, Packard Instruments) foi adicionado a cada cavidade, as placas foram lacradas e a radioatividade foi medida em um contador de cintilação Topcount (Packard Instruments). Cavidades de controle que contêm apenas diluente (para as contagens totais) ou excesso de C5a (1 µg/ml, para ligação não específica) foram usadas para calcular a porcentagem de inibição total para o composto. O programa de computador Prism da GrafPad, Inc. (San Diego, CA) foi usado para calcular os valores de IC<sub>50</sub>. Os valores de IC<sub>50</sub> são as concentrações requeridas para reduzir a ligação de C5a radiomarcado ao receptor em 50 % (para descrições adicionais da ligação do ligante e de outros ensaios funcionais, consulte Dairaghi, et al., *J. Biol. Chem.* 274: 21569-21574 (1999), Penfold, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 9839-9844 (1999) e Dairaghi, et al., *J. Biol. Chem.* 272: 28206-28209 (1997)).

### **Mobilização de Cálcio**

[00342] Opcionalmente, os compostos também podem ser ensaiados quanto à sua capacidade de inibir o fluxo de cálcio nas células. Para detectar a liberação de depósitos intracelulares de cálcio, as células (por exemplo, U937 estimuladas por cAMP ou neutrófilos) são

incubadas com corante INDO-1AM a 3  $\mu\text{M}$  (Molecular Probes; Eugene, OR) em meios celulares durante 45 minutos em temperatura ambiente e lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Após o carregamento de INDO-1AM, as células foram ressuspensas no tampão de fluxo (solução salina de Hank balanceada (HBSS) e FBS a 1 %). A mobilização de cálcio é medida ao usar um espectrofotômetro da Photon Technology International (Photon Technology International; New Jersey) com excitação a 350 nm e registro simultâneo duplo da emissão de fluorescência a 400 nm e a 490 nm. Os níveis relativos de cálcio intracelular são expressos como a proporção de emissão 400 nm/490 nm. Os experimentos são realizados a 37 °C com mistura constante em cubetas, cada uma das quais contém  $10^6$  células em 2 ml do tampão de fluxo. Os ligantes de quimiocina podem ser usados em uma faixa a partir de 1 a 100 nM. A proporção de emissão é traçada em relação ao tempo (tipicamente 2 a 3 minutos). Os compostos de bloqueio de ligante candidatos (até 10  $\mu\text{M}$ ) são adicionados em 10 segundos, seguido pelas quimiocinas em 60 segundos (isto é, C5a; R&D Systems; Minneapolis, MN) e pela quimiocina de controle (isto é, SDF-1 $\alpha$ ; R&D Systems; Minneapolis, MN) em 150 segundos.

### **Ensaio de Quimiotaxia**

[00343] Opcionalmente, os compostos também podem ser ensaiados quanto à sua capacidade de inibir a quimiotaxia nas células. Os ensaios de quimiotaxia são realizados ao usar policarbonato com filtros de policarbonato revestidos com polivinil pirrolidona com poros de 5  $\mu\text{m}$  em câmaras de quimiotaxia com 96 cavidades (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando tampão de quimiotaxia (solução salina de Hank balanceada (HBSS) e FBS a 1 %). Ligantes de C5aR (isto é, C5a, R&D Systems; Minneapolis, MN) são usados para avaliar a inibição mediada por composto da migração mediada por C5aR. Outras quimiocinas (isto é, SDF-1 $\alpha$ ; R&D Systems; Minneapolis, MN) são

usadas como controles de especificidade. A câmara inferior é carregada com 29 µl de quimiocina (isto é, C5a a 0,03 nM) e quantidades variadas de composto; a câmara superior contém 100.000 células U937 ou neutrófilos em 20 µl. As câmaras são incubadas durante 1,5 hora a 37 °C e o número de células na câmara inferior é quantificado por contagens diretas de células em cinco campos elevados por cavidade ou por meio do ensaio CyQuant (Molecular Probes), um método de corante fluorescente que mede o teor de ácidos nucleicos e observação microscópica.

### **Identificação de Inibidores de C5aR**

#### **Ensaio**

[00344] Para avaliar as pequenas moléculas orgânicas que impedem o receptor de C5a de se ligar ao ligante, foi empregado um ensaio que detectava a ligação do ligante radioativo (isto é, C5a) às células que expressam C5aR sobre a superfície celular (por exemplo, células U937 estimuladas por cAMP ou neutrófilos humanos isolados). Para os compostos que inibiram a ligação, quer sejam ou não competitivos, menos contagens radioativas são observadas quando comparado com os controles não inibidos.

[00345] Números iguais de células foram adicionados a cada cavidade na placa. As células foram, então, incubadas com C5a radiomarcado. O ligante não ligado foi removido ao lavar as células e o ligante ligado foi determinado por meio de quantificação das contagens radioativas. As células que foram incubadas sem nenhum composto orgânico resultaram em contagens totais; a ligação não específica foi determinada ao incubar as células com ligante não marcado e com ligante marcado. A porcentagem de inibição foi determinada por meio da equação:

$$\% \text{ de inibição} = (1 - [(cpm \text{ de amostra}) - (cpm \text{ não específica})] / [(cpm \text{ total}) - (cpm \text{ não específica})]) \times 100.$$

**Curvas de Resposta à Dose**

[00346] Para verificar a afinidade de um composto candidato pelo C5aR, bem como confirmar sua capacidade de inibir a ligação do ligante, a atividade inibidora foi titulada em uma faixa de concentrações de compostos a partir de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M. No ensaio, a quantidade de composto foi variada; enquanto que o número de células e a concentração do ligante foram mantidos constantes.

**Modelos de Eficácia *In Vivo***

[00347] Os compostos de interesse podem ser avaliados quanto à eficácia potencial no tratamento de uma condição mediada por C5a ao determinar a eficácia do composto em um modelo animal. Além dos modelos descritos a seguir, outros modelos animais apropriados para estudar o composto de interesse podem ser encontrados em Mizuno, M. et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2005), 14(7), 807-821, o qual é incorporado aqui a título de referência na íntegra.

**Modelos de Leucopenia Induzida por C5a****Leucopenia Induzida por C5a em um Modelo de Camundongos com Silenciamento (*knock-in*) de C5aR Humano**

[00348] Para estudar a eficácia dos compostos da presente invenção em um modelo animal, um camundongo recombinante pode ser criado ao usar técnicas padrão, em que a sequência codificadora genética de C5aR de camundongo é substituída pela sequência codificadora de C5aR humano para criar um camundongo hC5aR-KI. Neste camundongo, a administração de hC5a leva à regulação positiva de moléculas de aderência nas paredes do vaso sanguíneo que se ligam aos leucócitos sanguíneos ao capturar os mesmos da corrente sanguínea. Aos animais recebem  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  de hC5a e, 1 minuto depois, os leucócitos são quantificados no sangue periférico por meio de técnicas padrão. O pré-tratamento dos camundongos com doses variadas dos presentes compostos pode bloquear quase que

completamente a leucopenia induzida por hC5a.

### **Leucopenia Induzida por C5a em um Modelo de Macaco Cynomolgus**

[00349] Para estudar a eficácia dos compostos da presente invenção em um modelo de primata não humano, a leucopenia induzida por C5a é estudada em um modelo de macaco cynomolgus. Neste modelo, a administração de hC5a leva à regulação positiva de moléculas de aderência nas paredes do vaso sanguíneo que se ligam aos leucócitos sanguíneos, deste modo, capturando os mesmos da corrente sanguínea. Os animais recebem 10 µg/kg de hC5a e, 1 minuto depois, os leucócitos são quantificados no sangue periférico.

### **Modelo de Camundongo de Vasculite induzida por ANCA**

[00350] No dia 0, camundongos hC5aR-KI são injetados intravenosamente com 50 mg/kg de anticorpo à mieloperoxidase purificado (Xiao et al, *J. Clin. Invest.* 110: 955-963 (2002)). Os camundongos também foram dosados com doses diárias orais dos compostos da invenção ou veículo durante sete dias e, então, os camundongos foram sacrificados e os rins foram coletados para exame histológico. A análise de seções do rim pode mostrar o número e gravidade reduzidos de maneira significativa de lesões crescênticas e necróticas nos glomérulos quando comparado com os animais tratados com veículo.

### **Modelo de Camundongo de Neovascularização Coroidal**

[00351] Para estudar a eficácia dos compostos da presente invenção no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (AMD), a membrana ciliar nos olhos de camundongos hC5aR-KI é rompida por meio de fotocoagulação a laser (Nozika et al, *PNAS* 103: 2328-2333 (2006)). Os camundongos são tratados com veículo ou uma dose oral ou intravitreal apropriada diária de um composto da invenção durante uma a duas semanas. O reparo dos danos induzidos pelo laser e

neovascularização é avaliado por meio de histologia e angiografia.

### **Modelos de Artrite Reumatoide**

#### **Modelo de Coelho de Inflamação Articular Destrutiva**

[00352] Para estudar os efeitos de compostos candidatos sobre a inibição da resposta inflamatória em coelhos a uma injeção intra-articular de lipopolissacarídeo (LPS) do componente da membrana bacteriana, é usado um modelo de coelho de inflamação articular destrutiva. Este design de estudo imita a inflamação articular destrutiva observada na artrite. A injeção intra-articular de LPS causa uma resposta inflamatória aguda caracterizada pela liberação de citocinas e quimiocinas, muitas das quais foram identificadas em articulações com artrite reumatoide. Aumentos acentuados nos leucócitos ocorrem no fluido sinovial e no sinóvio em resposta à elevação destes mediadores quimiotáticos. Antagonistas seletivos dos receptores de quimiocina mostraram uma eficácia neste modelo (consulte Podolin, et al., *J. Immunol.* 169(11): 6435-6444 (2002)).

[00353] Um estudo de LPS em coelhos é realizado essencialmente conforme descrito em Podolin, et al. *ibid.*, em que coelhos New Zealand fêmeas (cerca de 2 quilogramas) são tratados intra-articularmente em um joelho com LPS (10 ng) juntamente com veículo apenas (solução salina tamponada com fosfato com DMSO a 1 %) ou com a adição do composto candidato (dose 1 = 50 µM ou dose 2 = 100 µM) em um volume total de 1,0 ml. Dezesesseis horas após a injeção de LPS, os joelhos foram lavados e as contagens das células são feitas. Os efeitos benéficos do tratamento foram determinados pela avaliação histopatológica da inflamação sinovial. As contagens de inflamação são usadas para a avaliação histopatológica: 1 - mínima, 2 - branda, 3 - moderada, 4 - moderada-acentuada.

#### **Avaliação de um Composto em um Modelo de Rato de Artrite Induzida por Colágeno**

[00354] Um estudo de artrite por colágeno do tipo II em desenvolvimento de 17 dias é realizado para avaliar os efeitos de um composto candidato no edema clínico de tornozelo induzido pela artrite. A artrite por colágeno em ratos é um modelo experimental de poliartrite que foi usado amplamente para testagem pré-clínica de numerosos agentes anti-artríticos (consulte Trentam, et al., *J. Exp. Med.* 146(3):857-868 (1977), Bendele, et al., *Toxicologic Pathol.* 27:134-142 (1999), Bendele, et al., *Arthritis Rheum.* 42:498-506 (1999)). As características deste modelo são o início e a progressão confiáveis da inflamação poliarticular robusta, facilmente mensurável, destruição acentuada da cartilagem em associação com formação de pannus e a resorção óssea branda a moderada e proliferação de osso periosteal.

[00355] Ratos Lewis fêmeas (cerca de 0,2 quilograma) são anestesiados com isoflurano e a eles é injetado o Adjuvante Incompleto de Freund que contém 2 mg/ml de colágeno do tipo II bovino na base da cauda e dois locais na parte traseira nos dias 0 e 6 deste estudo de 17 dias. Um composto candidato é dosado diariamente através da via subcutânea do dia 0 até o dia 17 em uma dose eficaz. Medições de calibre do diâmetro da articulação do tornozelo foram feitas e a redução do edema articular é tomada como uma medida de eficácia.

### **Modelo de Rato de Sepse**

[00356] Para estudar o efeito dos compostos de interesse sobre a inibição da resposta inflamatória generalizada que está associada a uma doença tal como sepse, é usado o modelo de rato de sepse Cecal Ligation and Puncture (CLP). Um estudo de CLP de rato é essencialmente realizado conforme descrito em Fujimura N, et al. (*American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2000; 161: 440-446). Descrito resumidamente aqui, ratos albinos Wistar de ambos os sexos pesando entre 200 e 250 g foram submetidos a jejum durante doze horas antes dos experimentos. Os animais são mantidos em ciclos

de luz e escuridão normais de 12 horas e recebem ração padrão para ratos até 12 horas antes do experimento. Os animais são, então, divididos em quatro grupos; (i) dois grupos de operação simulada e (ii) dois grupos de CLP. Cada um destes dois grupos (isto é, (i) e (ii)) é dividido em um grupo de controle com veículo e um grupo de composto de teste. A sepse é induzida por meio do método de CLP. Sob uma breve anestesia, uma laparotomia da linha mediana é feita usando uma dissecação mínima e o ceco é ligado logo abaixo da válvula ileocecal com sutura de seda 3-0, de modo que a continuidade intestinal seja mantida. A superfície antimesentérica do ceco é perfurada com uma agulha de calibre 18 em dois locais separados um do outro por 1 cm e o ceco é delicadamente apertado até que a matéria fecal seja extrudada. O intestino é, então, retornado ao abdômen e a incisão é fechada. Ao final da operação, todos os ratos são ressuscitados com solução salina a 3 ml/100 g de peso corporal, aplicada subcutaneamente. Após a cirurgia, os ratos são privados de alimento, mas têm acesso livre à água durante 16 horas seguintes até serem sacrificados. Aos grupos operados de forma simulada é aplicada uma laparotomia e o ceco é manipulado, mas não ligado nem perfurado. Os efeitos benéficos do tratamento são medidos pela contagem histopatológica dos tecidos e dos órgãos, bem como pela medição de vários indicadores chave de função hepática, função renal e peroxidação de lipídios. Para testar a função hepática, a aspartato transaminase (AST) e a alanina transaminase (ALT) são medidas. As concentrações de ureia e nitrogênio e creatinina no sangue são estudadas para avaliar a função renal. Citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF-alfa e IL-1beta, também são analisadas por ELISA quanto aos níveis séricos.

### **Modelo de SLE de Camundongo de Nefrite por Lúpus Experimental**

[00357] Para estudar o efeito dos compostos de interesse sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLE), o modelo de SLE de murino

MRL/lpr SLE é usado. A linhagem MRL/Mp-Tmfrsf6<sup>lpr/lpr</sup> (MRL/lpr) é um modelo de camundongo geralmente usado para SLE humano. Para testar a eficácia dos compostos neste modelo, camundongos MRL/lpr machos são divididos igualmente entre grupos de controle e com antagonistas de C5aR a 13 semanas de idade. Então, nas 6 semanas seguintes, composto ou veículo é administrado aos animais através de bombas osmóticas para manter a cobertura e minimizar os efeitos do estresse sobre os animais. Amostras do soro e urina são coletadas a cada duas semanas durante as seis semanas desde início e progressão da doença. Em uma minoria destes camundongos, é desenvolvida glomeruloesclerose, a qual leva à morte do animal por insuficiência renal. O acompanhamento da mortalidade como um indicador de insuficiência renal é um dos critérios medidos e o tratamento bem-sucedido resultará, em geral, em um retardo no início da morte repentina entre os grupos de teste. Além disso, a presença e a magnitude da doença renal também podem ser monitoradas continuamente com medições da ureia e nitrogênio no sangue (BUN) e albuminúria. Os tecidos e os órgãos também foram coletados em 19 semanas e submetidos à histopatologia e imuno-histoquímica e classificados com base nos danos teciduais e infiltração celular.

### **Modelo de Rato de DPOC**

[00358] A inflamação das vias aéreas induzida pela fumaça em modelos de roedores pode ser usada para avaliar a eficácia dos compostos sobre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Antagonistas seletivos de quimiocinas mostraram eficácia neste modelo (consulte Stevenson, et al., *Am. J. Physiol Lung Cell.* 288: L514-L522, (2005)). Um modelo de rato de DPOC aguda é conduzido conforme descrito por Stevenson et al. Um composto de interesse é administrado sistemicamente através de dosagem oral ou IV; ou localmente com composto nebulizado. Ratos Sprague-Dawley machos (350 a 400 g) são

colocados em câmaras Perspex e expostos à fumaça de cigarro extraída através de uma bomba (50 ml a cada 30 segundos com ar fresco intercalado). Os ratos são expostos durante um período total de 32 minutos. Os ratos são sacrificados até 7 dias após a exposição inicial. Todos os efeitos benéficos do tratamento são avaliados por uma diminuição no material infiltrado de células inflamatórias, redução nos níveis de quimiocinas e citocinas.

[00359] Em um modelo crônico, os camundongos ou ratos são expostos a exposições diárias de fumaça de tabaco durante até 12 meses. O composto é administrado sistemicamente através de dosagem oral uma vez ao dia ou, potencialmente, de forma local através de composto nebulizado. Além da inflamação observada com o modelo agudo (Stevensen et al.), os animais também podem exibir outras patologias similares às aquelas observadas em DPOC humana, tal como enfisema (conforme indicado por uma intercepção linear média aumentada), bem como química do pulmão alterada (consulte Martorana et al, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172(7): 848-53.

#### **Modelo EAE de Camundongo de Esclerose Múltipla**

[00360] A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é um modelo de esclerose múltipla humana. Variações do modelo foram publicadas e são bem conhecidas no campo. Em um protocolo típico, camundongos C57BL/6 (Charles River Laboratories) são usados para o modelo de EAE. Os camundongos são imunizados com 200 µg de glicoproteína de oligodendrócito de mielina (MOG) 35–55 (Peptide International) emulsificada no Adjuvante Completo de Freund (CFA) que contém 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* (Sigma-Aldrich) s.c. no dia 0. Além disso, no dia 0 e no dia 2, aos animais são aplicados 200 ng de toxina de coqueluche (Calbiochem) i.v. A classificação clínica se baseia em uma escala de 0 a 5: 0. nenhum sinal de doença; 1. cauda flácida; 2. fraqueza na pata traseira; 3. paralisia na pata traseira; 4.

fraqueza ou paralisa na pata dianteira; 5. moribundo. A dosagem dos compostos de interesse a serem avaliados pode ser iniciada no dia 0 (profilática) ou no dia 7 (terapêutica, quando evidência histológica da doença está presente, mas poucos animais estão apresentando sinais clínicos) e dosados uma vez ou mais por dia em concentrações apropriadas para sua atividade e propriedades farmacocinéticas, por exemplo, 100 mg/kg s.c. A eficácia dos compostos pode ser avaliada por meio de comparações da gravidade (contagem clínica média máxima na presença do composto comparado com veículo) ou ao medir uma diminuição no número de macrófagos (F4/80 positivos) isolados dos cordões espinhais. As células mononucleares do cordão espinhal podem ser isoladas através de um gradiente de Percoll descontínuo. As células podem ser coradas usando F4/80-PE anti-camundongo de rato ou IgG2b-PE de rato (Caltag Laboratories) e quantificadas por meio de análise de FACS ao usar 10 µl de Polybeads (Polysciences) por amostra.

### **Modelo de Camundongo de Transplante de Rim**

[00361] Os modelos de transplante podem ser realizados em camundongos, por exemplo, um modelo de transplante de rim alogênico de C57BL/6 para camundongos BALB/c é descrito em Faikah Gueler et al, *JASN Express*, 27 de agosto de 2008. Resumidamente, os camundongos foram anestesiados e o rim do doador esquerdo foi unido a uma bainha da aorta e da veia renal com uma bainha caval pequena e os ureteres foram removidos em bloco. Após nefrectomia do doador esquerdo, as bainhas vasculares sofrem anastomose à aorta abdominal e veia cava, respectivamente, do receptor, abaixo do nível dos vasos renais nativos. O ureter sofre anastomose diretamente na bexiga. O tempo da isquemia fria é de 60 minutos e o tempo da isquemia quente é de 30 minutos. O rim nativo direito pode ser removido por ocasião do transplante do aloenxerto ou no dia 4 após o transplante para estudos

de sobrevivência de longa duração. A condição física geral dos camundongos é monitorada quanto à evidência de rejeição. O tratamento com composto dos animais pode ser iniciado antes da cirurgia ou imediatamente depois do transplante, por exemplo, por meio de injeção subcutânea uma vez ao dia. Os camundongos são estudados quanto à função renal e a sobrevivência. Os níveis séricos de creatinina são medidos por meio de um método automatizado (Beckman Analyzer, Krefeld, Alemanha).

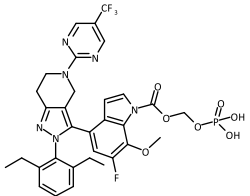
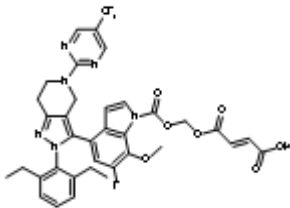
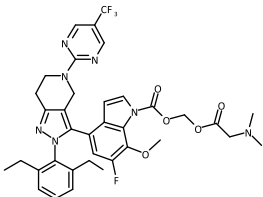
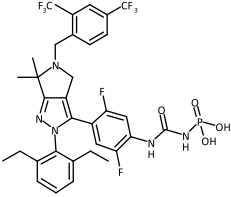
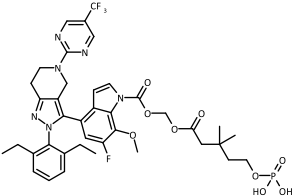
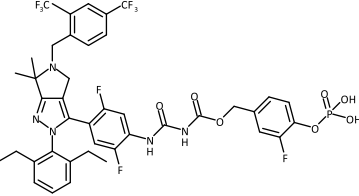
### **Modelo de Camundongo de Isquemia/Reperusão**

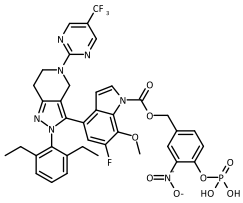
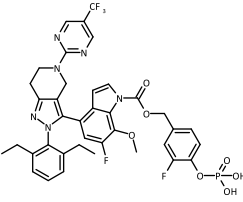
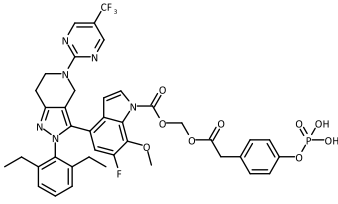
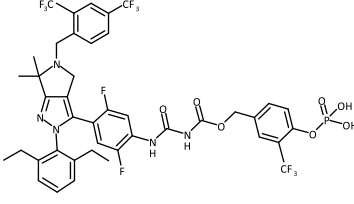
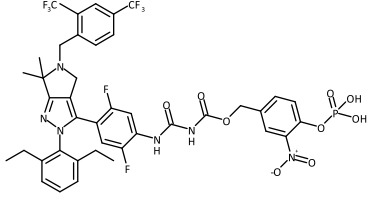
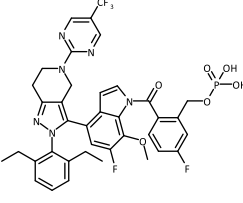
[00362] Um modelo de camundongo de lesão por isquemia/reperusão pode ser executado conforme descrito por Xiufen Zheng et al, *Am. J. Pathol*, Vol 173: 4 de outubro de 2008. Resumidamente, camundongos CD1 com 6 a 8 semanas de idade foram anestesiados e colocados em uma almofada de aquecimento para manter o calor durante a cirurgia. Depois das incisões abdominais, os pedículos renais sem corte são dissecados com um corte cego e uma braçadeira microvascular é colocada no pedículo renal esquerdo durante 25 a 30 minutos. Após a isquemia, as braçadeiras são removidas juntamente com o rim direito, as incisões são suturadas e os animais colocados em recuperação. O sangue é coletado para análise de creatinina sérica e análise de BUN como um indicador da saúde do rim. Alternativamente, a sobrevivência do animal é monitorada com o passar do tempo. O composto pode ser administrado aos animais antes e/ou após a cirurgia e os efeitos sobre os níveis de creatinina sérica, BUN ou sobrevivência animal são usados como indicadores de eficácia do composto.

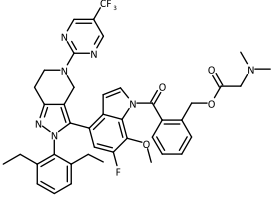
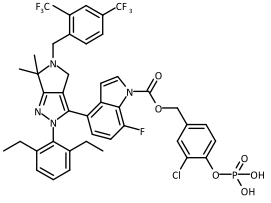
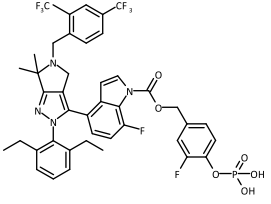
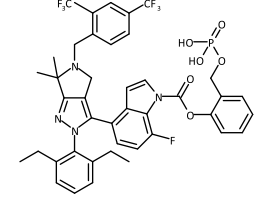
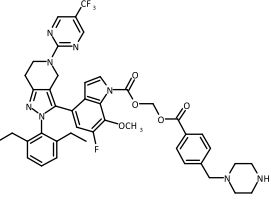
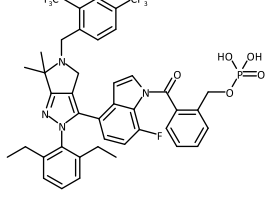
### **Modelo de camundongo de Crescimento de Tumor**

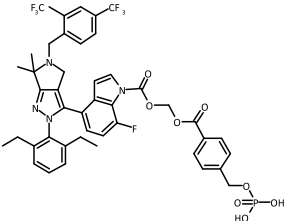
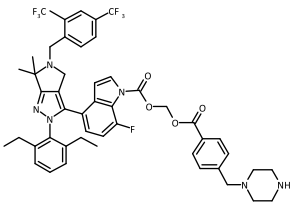
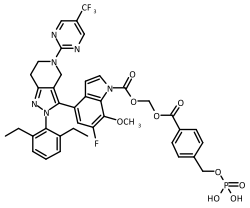
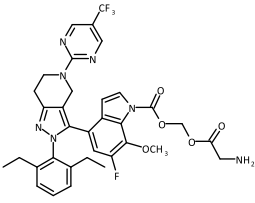
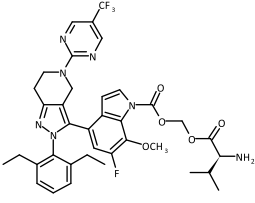
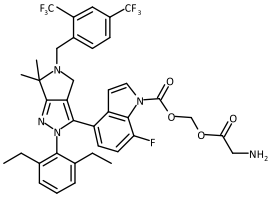
[00363] Camundongos C57BL/6 com 6 a 16 semanas de idade são injetados subcutaneamente com  $1 \times 10^5$  células TC-1 (ATCC, VA) no flanco traseiro direito ou esquerdo. Começando cerca de 2 semanas

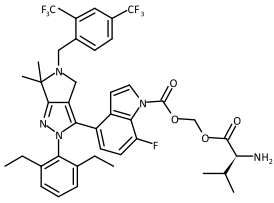
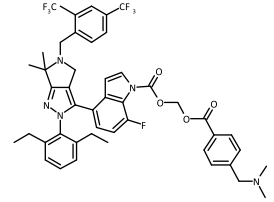
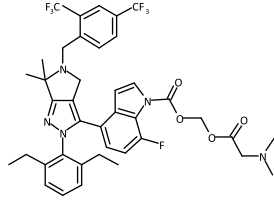
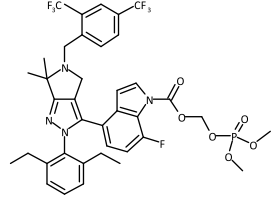
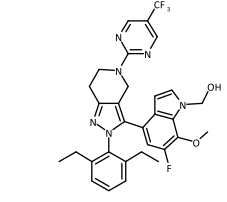
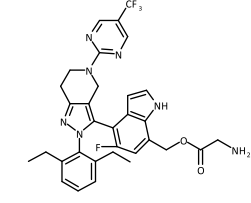


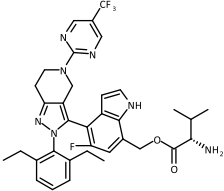
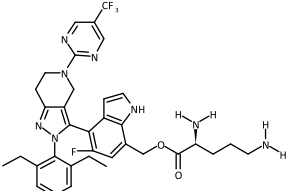
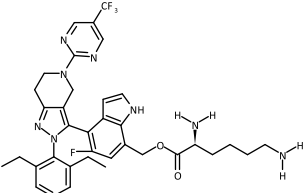
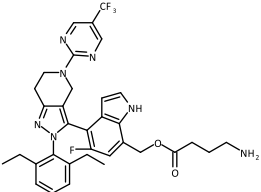
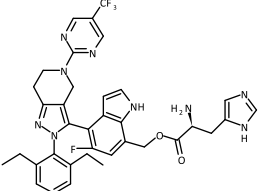
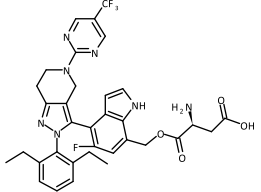
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
4		719,2	2,50 (Método A)
5		737,2	3,07 (Método A)
6		724,2	2,95 (Método A)
7		746,2	3,60 (Método A)
8		847,2	3,11 (Método A)
9		914,1	2,68 (Método A)

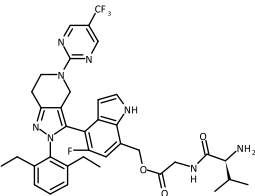
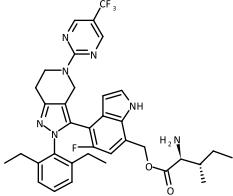
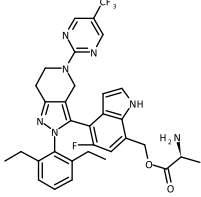
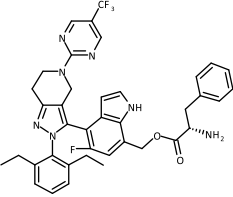
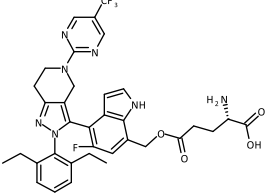
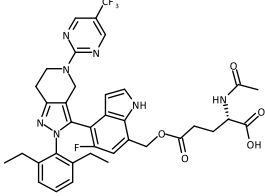
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
10		840,0	2,73 (Método A)
11		813,2	2,76 (Método A)
12		853,0	2,85 (Método A)
13		964,0	2,89 (Método A)
14		941,0	2,68 (Método A)
15		797,1	2,92 (Método A)

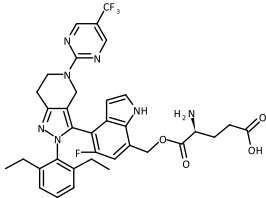
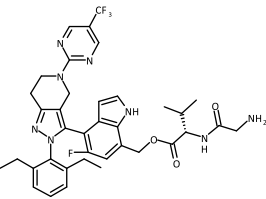
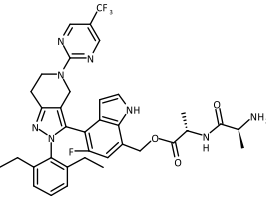
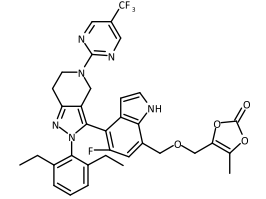
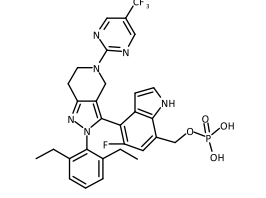
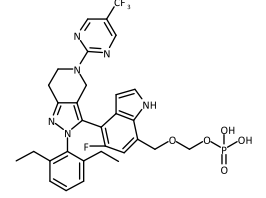
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
16		784,2	3,18 (Método A)
17		893,1	2,83 (Método A)
18		877,1	2,77 (Método A)
19		859,2	2,86 (Método A)
21		841,2	3,86 (Método B)
21		843,2	2,95 (Método A)

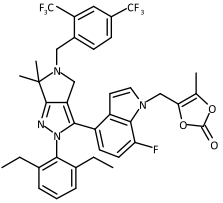
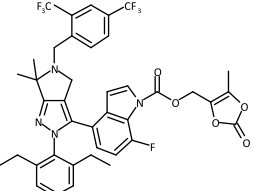
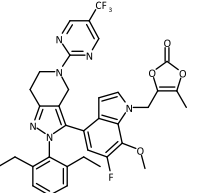
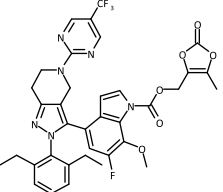
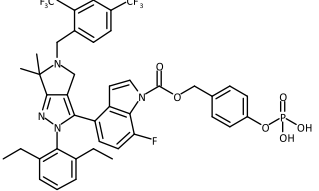
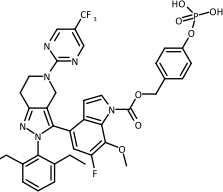
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
22		917,1	3,67 (Método B)
23		905,3	4,71 (Método C)
24		853,0	3,51 (Método B)
25		696,2	3,67 (Método B)
26		738,2	3,34 (Método B)
27		760,1	3,54 (Método B)

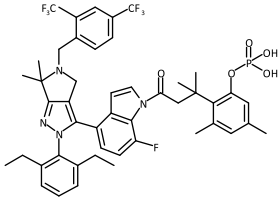
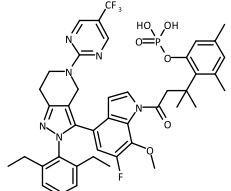
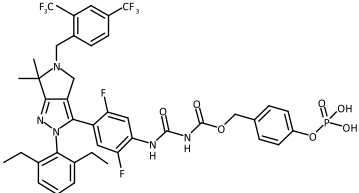
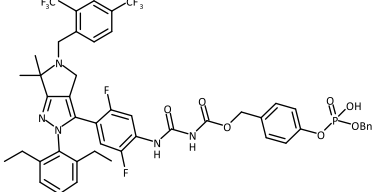
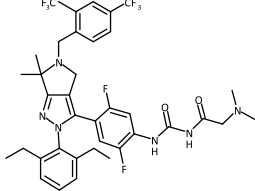
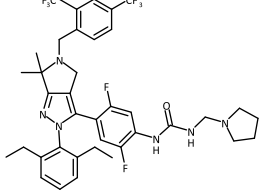
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
28		802,2	3,55 (Método B)
29		864,2	3,84 (Método B)
30		788,2	4,96 (Método C)
31		811,2	5,36 (Método A)
32		595,5	4,88 (Método C)
33		622,2	2,51 (Método A)

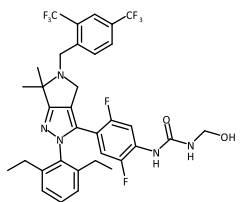
Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
34		664,2	2,68 (Método A)
35		679,2	2,27 (Método A)
36		693,3	2,09 (Método A)
37		650,3	2,60 (Método A)
38		701,9	2,10 (Método A)
39		680,1	2,55 (Método A)

Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
40		721,2	2,62 (Método A)
41		678,3	2,64 (Método A)
42		636,2	2,50 (Método A)
43		712,2	2,80 (Método A)
44		694,2	2,43 (Método A)
45		736,2	2,87 (Método A)

Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
46		694,2	2,45 (Método A)
47		721,2	2,56 (Método A)
48		707,2	2,50 (Método A)
49		677,7	3,25 (Método A)
50		645,6	2,60 (Método A)
51		675,7	2,39 (Método A)

Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
52		741,2	2,95 (Método A)
53		785,1	3,83 (Método A)
54		677,2	2,40 (Método A)
55		721,2	2,35 (Método A)
56		859,2	4,05 (Método A)
57		795,2	2,82 (Método A)

Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
58		913,3	3,06 (Método A)
59		849,2	3,16 (Método A)
60		896,2	2,56 (Método A)
61		986,3	2,93 (Método A)
62		751,2	3,05 (Método A)
63		749,2	4,65 (Método A)

Exemplo No.	Estrutura	MS: (ES) m/z [M + H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)
64		696,3	4,69 (Método A)

**Condições de HPLC de fase reversa usadas para determinação dos tempos de retenção na Tabela 1:**

Coluna: ZORBAX (SB-C18 2,1 x 50 mm, 5 µm)

Fase móvel A: 95 % de H<sub>2</sub>O, 5 % de MeCN (com ácido fórmico a 0,1 %)

Fase móvel B: 5 % de H<sub>2</sub>O, 95 % de MeCN (com ácido fórmico a 0,1 %)

Vazão: 1,0 mL/min

Gradiente: 20 a 100 % B em 5,5 min (Método A)

0 a 100 % B em 4,5 min (Método B)

0 a 100 % B em 5,5 min (Método C)

**Injeções intravenosas em ratos**

[00365] Ratos machos, pesando entre 0,22 a 0,25 Kg, foram adquiridos a partir da Charles River Laboratories (Hollister, Califórnia) e foram aclimatados antes de uso. Todos os compostos foram preparados em formulações de solução e administrados aos animais através da via intravenosa. Os compostos do Exemplo 1 e Exemplo 4 foram preparados em DMA a 31,6 % /EtOH a 36,8 % /PG a 31,6 % e cada animal recebeu 1 mL/kg. Sangue (0,2 mL) foi coletado através da veia jugular ou punções cardíacas (para pontos terminais apenas) na pré-dose, 2, 5, 10, 15 e 30 min, 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a dose para dosagem i.v. As amostras de sangue foram coletadas em tubos de polipropileno resfriados que contêm potássio.EDTA como anticoagulante e o plasma foi coletado por meio de centrifugação

(Eppendorf Centrifuge 5417R) a 10.000 rpm e 4 °C durante 6 minutos e armazenado até análise.

[00366] Amostras de plasma (50 µL) foram extraídas com 200 µL de acetonitrila que contém padrão interno em um agitador linear durante 10 min e depois centrifugadas a 4450 rpm durante 10 min a 4 °C (Centrífuga Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA). Cem µL do sobrenadante resultante foram transferidos para uma nova placa e misturados com 100 µL de ácido fórmico a 0,1 % em água para análise por LC-MS / MS. Uma boa quantidade de fármacos ativos foi liberada após injeção intravenosa para ambos os compostos em ratos machos, conforme ilustrado pelas **Figuras 1 e 2**.

[00367] Embora modalidades particulares da presente invenção tenham sido descritas aqui, com leitura da descrição, variações das modalidades descritas podem se tornar evidente para aqueles versados na técnica e espera-se que aqueles versados na técnica possam empregar as variações conforme apropriado. Consequentemente, pretende-se que a invenção seja praticada de outra maneira que não conforme especificamente descrito aqui e que a invenção inclua todas as modificações e equivalentes do assunto citado nas reivindicações em anexo, conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos descritos acima em todas as suas possíveis variações é abrangida pela invenção, a menos que indicado de outra forma aqui ou então contradito claramente pelo contexto.

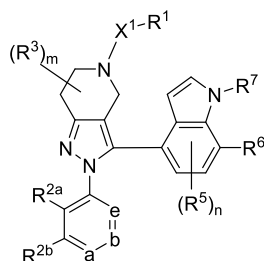
[00368] Todas as publicações, pedidos de patente, números de acesso e outras referências citadas no presente relatório descritivo são incorporados aqui a título de referência como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado como sendo incorporado a título de referência.

## REIVINDICAÇÕES

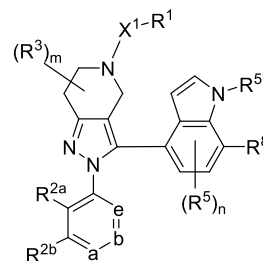
1. Composto caracterizado pelo fato de que ser de acordo com qualquer uma das fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB) ou (IIC):



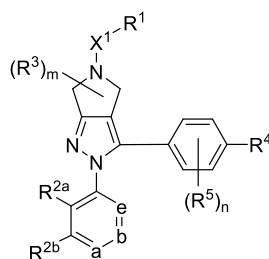
IA



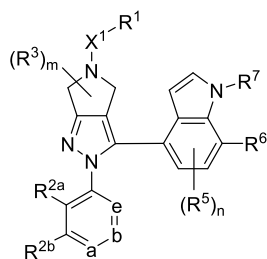
IB



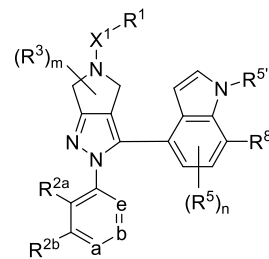
IC



IIA



IIB



IIC

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:  
o vértice do anel a é N ou C(R<sup>2c</sup>), o vértice do anel b é N ou C(R<sup>2d</sup>) e o vértice do anel e é N ou C(R<sup>2e</sup>), em que não mais do que um de a, b e e é N;

X<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, C<sub>1-8</sub> alqueno, C(O), C(O)-C<sub>1-4</sub> alqueno e S(O)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em

a) heteroarila de 5 a 10 elementos que tem a partir de 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S;

b) C<sub>6-10</sub> arila;

c) C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

d) heterocicloalquila de 4 a 8 elementos que tem a partir de 1 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e

e) C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, C<sub>1-8</sub> haloalquila, -C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> e -

$\text{CO}_2\text{R}^{1a}$ ; em que  $\text{R}^{1a}$  e  $\text{R}^{1b}$  são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila,  $\text{C}_{6-10}$  arila e  $-\text{C}_{1-6}$  alquilenos- $\text{C}_{6-10}$  arila;

em que o grupo  $-\text{X}^1-\text{R}^1$  é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes  $\text{R}^x$ ;

$\text{R}^{2a}$  e  $\text{R}^{2e}$  são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil- $\text{S}-\text{C}_{1-6}$  alquila, CN e halogênio e pelo menos um de  $\text{R}^{2a}$  e  $\text{R}^{2e}$  é diferente de hidrogênio;

$\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{2c}$  e  $\text{R}^{2d}$  são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil- $\text{S}-\text{C}_{1-6}$  alquila, ciano e halogênio;

cada  $\text{R}^3$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxila,  $\text{C}_{1-4}$  alquila,  $\text{C}_{1-4}$  haloalquila e  $\text{C}_{1-4}$  hidroxialquila e opcionalmente dois grupos  $\text{R}^3$  sobre o mesmo átomo de carbono são combinados para formar oxo ( $=\text{O}$ ) e opcionalmente dois grupos  $\text{R}^3$  e os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de 3-6 elementos com 0-2 heteroátomos como elementos do anel selecionados a partir de O, N e S;

$\text{R}^4$  é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em:  $-\text{NHP}^1$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHP}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHP}^1$  e  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHP}^1$ ;

cada  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{C}_{1-8}$  alquila,  $\text{C}_{1-8}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-8}$  haloalquila,  $\text{C}_{1-8}$  haloalcóxi,  $\text{C}_{1-8}$  hidroxialquila, halogênio, OH, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$  e  $\text{CO}_2\text{R}^{5a}$ ;

$\text{R}^{5i}$  é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila,  $\text{C}_{1-8}$  haloalquila,  $\text{C}_{1-8}$  hidroxialquila,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$  e  $\text{CO}_2\text{R}^{5a}$ ; em que cada  $\text{R}^{5a}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $\text{C}_{1-4}$  alquila e  $\text{C}_{1-4}$  haloalquila;

R<sup>6</sup> é um elemento selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> haloalquila, -O-C<sub>1-6</sub> haloalquila, -S-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-S-C<sub>1-6</sub> alquila, ciano e halogênio;

R<sup>7</sup> é P<sup>1</sup>; e

R<sup>8</sup> é -CH<sub>2</sub>OP<sup>1</sup>;

cada P<sup>1</sup> é um componente de profármaco;

cada R<sup>x</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, C<sub>1-4</sub> hidroxialquila, C<sub>2-4</sub> alquenila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alquila e CONH<sub>2</sub>;

o subscrito m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

o subscrito n é 0, 1, 2 ou 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IA.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IB.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IC.

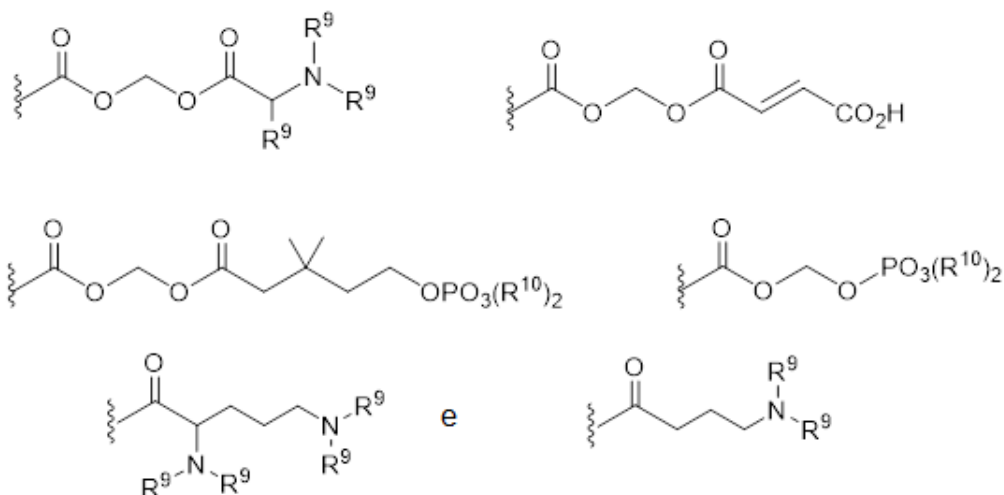
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IIA.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IIB.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

tem a Fórmula IIC.

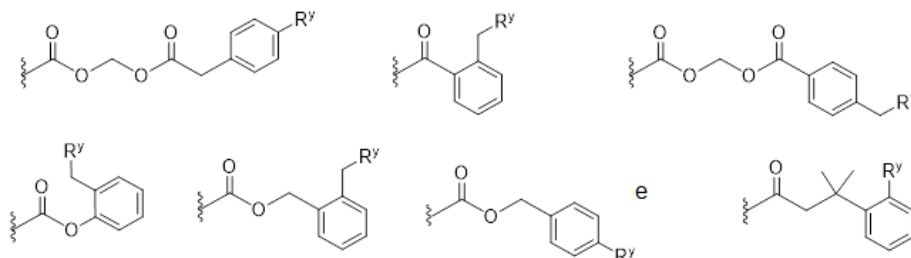
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que P<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que cada R<sup>9</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e C<sub>1-3</sub> alquila; e

cada R<sup>10</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, C<sub>1-3</sub> alquila, fenila e benzila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que P<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que

cada R<sup>y</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em -OP(O)(OR<sup>y1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>y2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>y2</sup>)<sub>2</sub> e

piperazina;

cada  $R^{y1}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H,  $C_{1-3}$  alquila e benzila;

cada  $R^{y2}$  é independentemente H ou  $C_{1-3}$  alquila; e

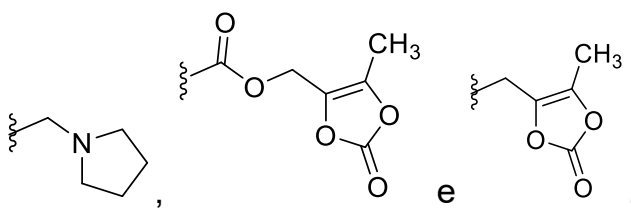
cada anel de fenila que traz um substituinte  $R^y$  ou  $-CH_2R^y$  é ainda substituído por a partir de 0 a 3 elementos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, halogênio, CN,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  haloalcóxi e  $C_{1-4}$  hidroxialquila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $P^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $-CH_2OH$ ,  $-P(O)(OR^{10})_2$  e  $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$ , em que cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H,  $C_{1-3}$  alquila, fenila e benzila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $P^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em um aminoácido, um dipeptídeo e um tripeptídeo.

1. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as ditas porções de aminoácido, dipeptídeo ou tripeptídeo são independentemente selecionadas a partir do grupo que consiste em glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, lisina, cisteína, aspartato, glutamato, histidina e fenilalanina, em que o átomo de N de cada unidade de aminoácido pode ser metilado ou acilado.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $P^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:



14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $X^1$  é  $C(O)-C_{1-4}$  alquilenos ou  $S(O)_2$ .

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é uma heteroarila de 5 a 10 elementos que tem a partir de 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em pirazolila, piridila, pirimidinila, imidazolila, tiazolila, tiadiazolila e pirazinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é  $C_{6-10}$  arila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é fenila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que

consiste em ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é heterocicloalquila de 4 a 8 elementos que tem a partir de 1 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados dentre N, O e S; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila e morfolinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{1-8}$  alcóxi,  $C_{1-8}$  haloalquila,  $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$  e  $-CO_2R^{1a}$ ; em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila,  $C_{6-10}$  arila e  $-C_{1-6}$  alquilenos- $C_{6-10}$  arila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila e pirazinila; e em que o grupo  $-X^1-R^1$  é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes  $R^x$ .

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que os vértices dos anéis a e b são CH;  $R^{2b}$  é H; o vértice do anel e é C( $R^{2e}$ ) e  $R^{2a}$  e  $R^{2e}$  são

independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> haloalquila, -O-C<sub>1-6</sub> haloalquila, -S-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-S-C<sub>1-6</sub> alquila, CN e halogênio.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que os vértices dos anéis a e b são CH; R<sup>2b</sup> é H; o vértice do anel e é C(R<sup>2e</sup>) e R<sup>2a</sup> e R<sup>2e</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi e halogênio.

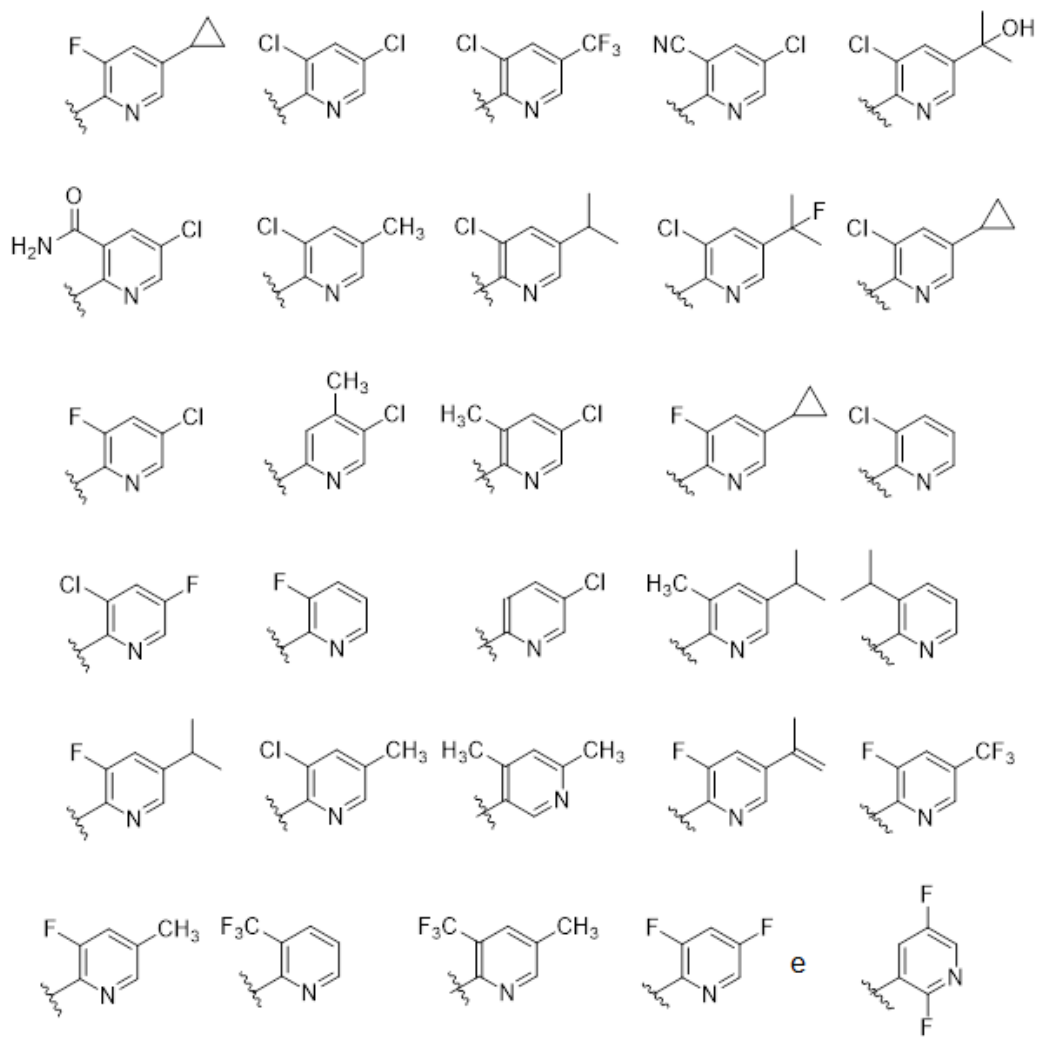
27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1 ou 2 e cada R<sup>5</sup>, quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>1-4</sub> alcóxi.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1 ou 2 e cada R<sup>5</sup>, quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN, CH<sub>3</sub> e OCH<sub>3</sub>.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que m é 0, 1 ou 2 e cada R<sup>3</sup>, quando presente, é C<sub>1-4</sub> alquila.

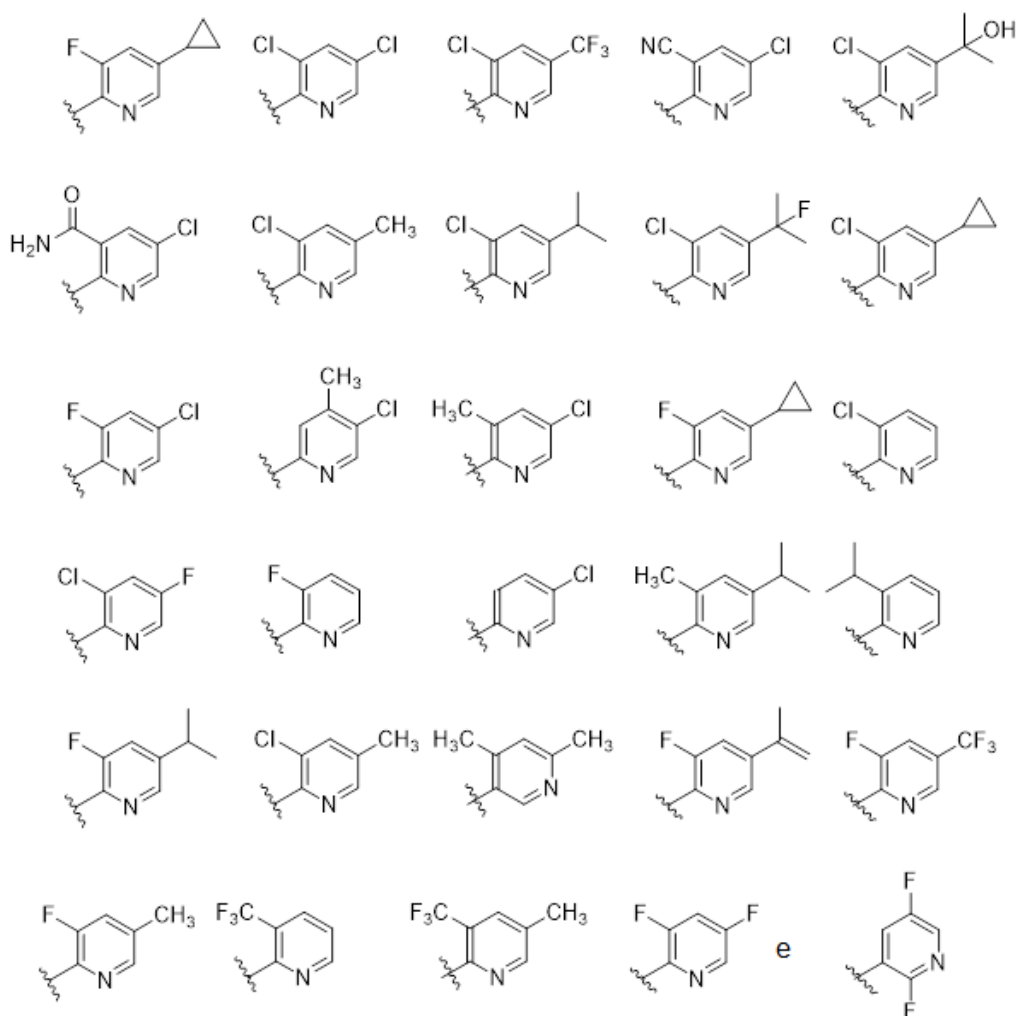
30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila ou piridila, em que o grupo -X<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes R<sup>x</sup>; os vértices dos anéis a e b são CH; R<sup>2b</sup> é H; o vértice do anel e é C(R<sup>2e</sup>) e R<sup>2a</sup> e R<sup>2e</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi e halogênio; m é 0, 1 ou

2 e cada  $R^3$ , quando presente, é  $CH_3$ ;  $R^4$ , quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em

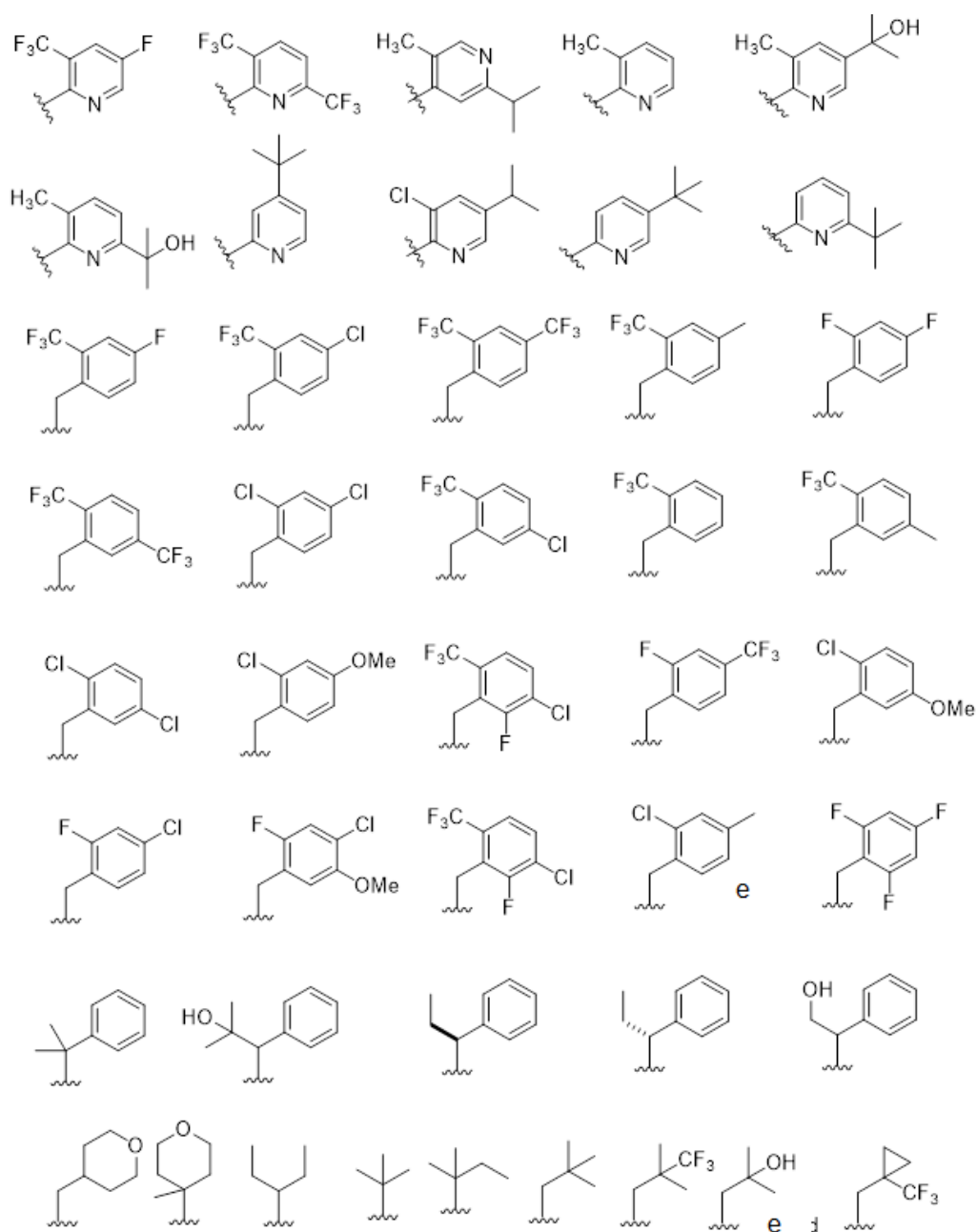


$n$  é 0, 1 ou 2 e cada  $R^5$ , quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, CN,  $CH_3$  e  $OCH_3$ .

31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em



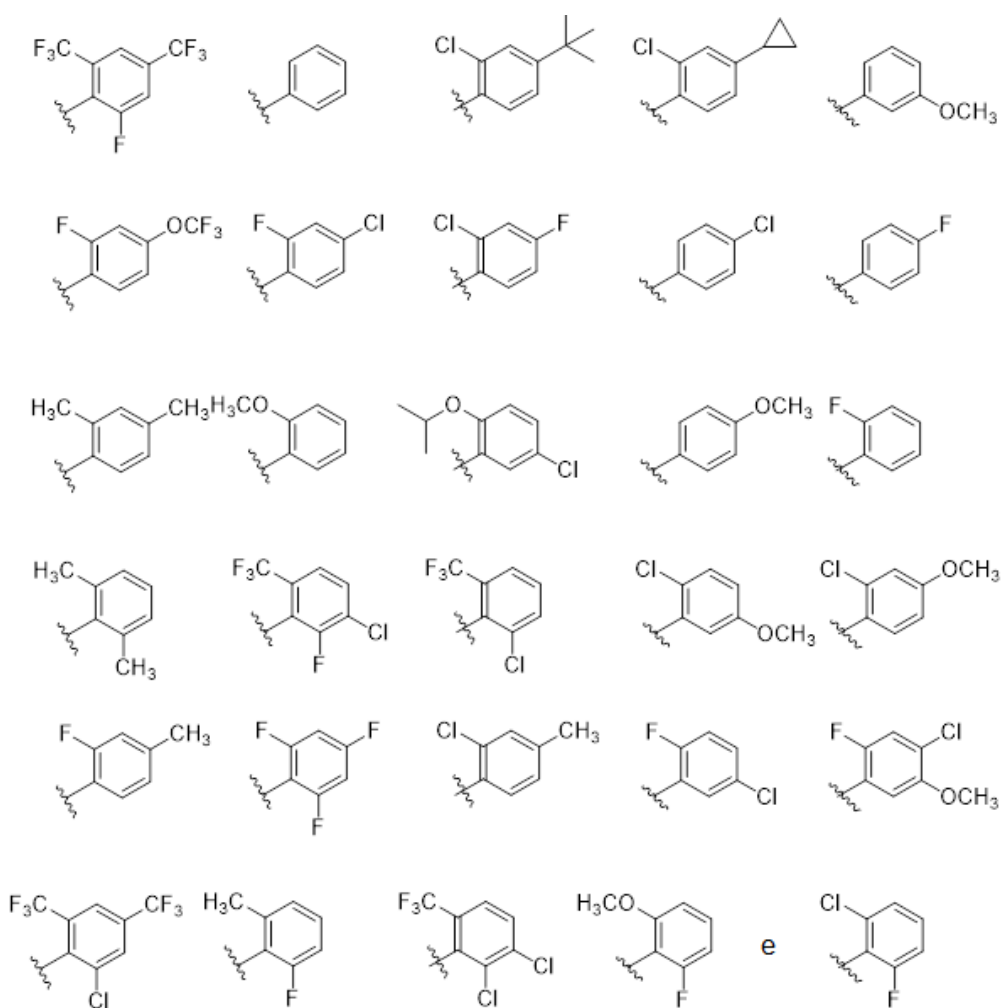
32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $-X^1-R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:



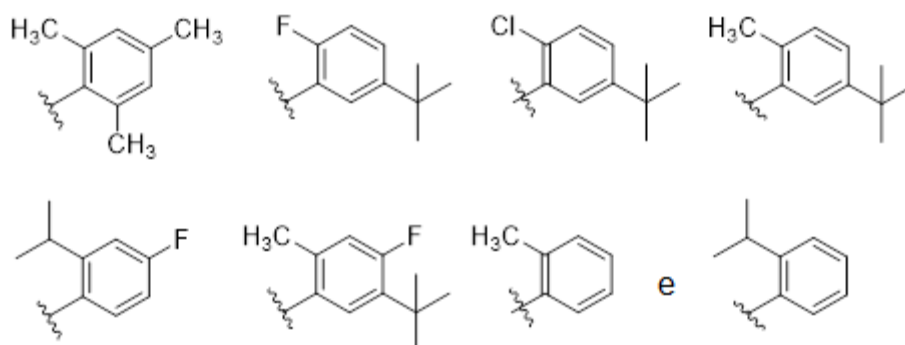
33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:



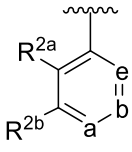
34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:

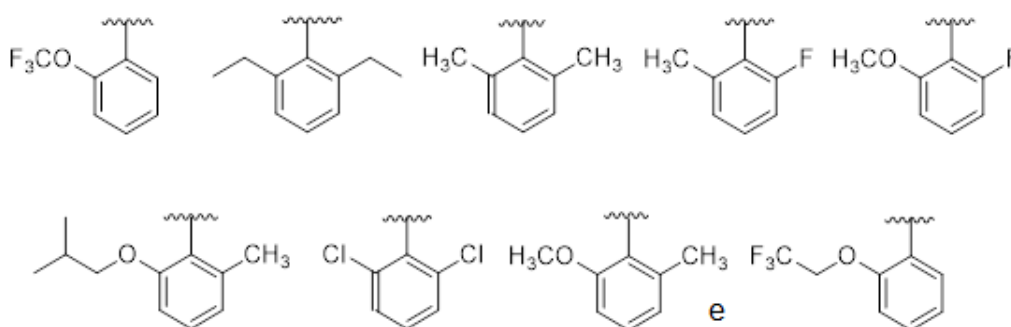


35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em:



36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que  é selecionado a partir do grupo que consiste em



37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $n$  é 0.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $n$  é 2 e os dois grupos  $R^3$  estão sobre o mesmo átomo de carbono e são combinados para formar oxo ( $=O$ ).

39. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 38 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um carreador farmacologicamente aceitável.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que é formulada para administração oral, intravenosa, transdérmica ou subcutânea.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39 ou 40, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os um ou mais agentes

terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em corticosteroides, esteroides, imunossupressores, agonistas de imunoglobulina G, inibidores de dipeptidil peptidase IV, antagonistas do receptor de antígeno-3 da função linfocítica, ligantes de Interleucina-2, inibidores de ligante de Interleucina-1 beta, inibidores da subunidade alfa do receptor de IL-2, estimuladores de genes de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de antitripsina 1 alfa, antagonistas de receptores de canabinoide, inibidores de histona desacetilase, inibidores de proteína quinase AKT, inibidores de CD20, inibidores de tirosina quinase Abl, inibidores de tirosina quinase JAK, inibidores de ligante de TNF alfa, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inibidores de proteassoma, moduladores de CD3, inibidores da família Hsp 70, agonistas de imunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, inibidores de ligante do fator de crescimento de tecido conjuntivo, inibidores de caspase, ligantes de hormônios adrenocorticotróficos, inibidores de tirosina quinase Btk, inibidores de subcomponente de Complemento C1s, agonistas do receptor de eritropoietina, inibidores de ligante de estimulador de linfócitos B, inibidores de quinase-2 dependentes de ciclina, estimuladores de ligante 1 de glicoproteína P-selectina, inibidores de mTOR, inibidores do fator 2 de alongamento, inibidores da molécula de adesão celular, agonistas do fator XIII, inibidores de calcineurina, agonistas de imunoglobulina G1, inibidores de monofosfato de inosina desidrogenase, inibidores de subcomponente do Complemento C1s, moduladores de timidina quinase, moduladores de linfócitos T de proteína-4 citotóxicos, antagonistas do receptor de angiotensina II, moduladores do receptor de angiotensina II, antagonistas do receptor 12A da superfamília de TNF, antagonistas de CD52, inibidores de adenosina desaminase, inibidores de antígeno CD6 de diferenciação de

células T, ligantes de FGF-7, inibidores de di-hidro-orotato desidrogenase, inibidores de tirosina quinase Syk, antagonistas do receptor de interferon do tipo I, inibidores de ligante de alfa interferon, inibidores do fator inibidor da migração de macrófagos, antagonistas de Integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína protease, inibidores de quinase p38 MAP, inibidores do gene TP53, inibidores de toxina I de tipo Shiga, estimuladores de Fucosiltransferase 6, ligantes de Interleucina 22, inibidores de genes IRS1, estimuladores de proteína quinase C, inibidores de proteína C alfa quinase, antagonistas de CD74, antagonistas do receptor IIB de Fc de gama imunoglobulina, inibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetil manosamina quinase, ligantes de Cardiotrofina-1, inibidores de elastase de leucócitos, antagonistas do receptor do ligante de CD40, moduladores do ligante de CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inibidores de lectina serina protease-2 de ligação à manana (MASP-2), inibidores do fator B, inibidores do fator D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas do receptor de células T, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de TIGIT, inibidores de TIM-3, inibidores de LAG-3, inibidores de VISTA, agonistas de STING, inibidores deIDO, moduladores do receptor de adenosina, inibidores de CD39, inibidores de CD73, antagonistas de receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR7, CCR9, CX3CR1 e CXCR6 e combinações dos mesmos.

43. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 ou 42, caracterizada pelo fato de que os um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em obinutuzumabe, rituximabe, ocrelizumabe, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metil

prednisolona, triancinolona acetonida, álcool de triancinolona, mometasona, ancionida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona acetonida, halcinonida, betametasona, fosfato de betametasona sódico, dexametasona, fosfato de dexametasona sódico, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato do fluprednideno, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida e prednicarbato, GB-0998, imuglo, begelomabe, alefacepte, aldesleucina, gevoquizumabe, daclizumabe, basiliximabe, inolimomabe, perplasmídeo de beperminogênio, sirucumabe, tocilizumabe, clazaquizumabe, mepolizumabe, fingolimode, panobinostate, triciribina, nilotinibe, imatinibe, tofacitinibe, momelotinibe, peficitinibe, itacitinibe, infliximabe, PEG-bHb-CO, etanercepte, ixazomibe, bortezomibe, muromonabe, orelizumabe, gusperímus, brentuximabe vedotina, Ponesimode, KRP-203, FG-3019, enricasana, corticotropina, ibrutinibe, cinriza, conestate, metóxi polietileno glicol-epoetina beta, belimumabe, blisibimode, atacicepte, seliciclibe, neihulizumabe, everolímus, sirolímus, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumabe, catridecacog, ciclosporina, tacrolímus, voclosporina, voclosporina, canaquinumabe, micofenolato, mizoribina, CC-1145, TK-DLI, abatacepte, belatacepte, olmesartana medoxomila, esparsentana, TXA127, BIIB-023, alentuzumabe, pentostatina, itolizumabe, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinibe, anifrolumabe, sifalimumabe, BAX-069, BG-00011, losmapimode, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladarixina, PTX-9908, aganirseno, AF-703, sotrastaurina, sotrastaurina, milatuzumabe, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1,

tiprelestate, ASKP-1240, BMS-986004, HF-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, Timoglobulina, laquinimode, remestemcel-L, imunoglobulina de antitimócitos de equino, Stempeucel, LIV-Gama, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairig, ProSORBA, pomalidomida, laquinimode, teplizumabe, FCRx, solnatida, foralumabe, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartana + propagermânio, ApoCell, canabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticorpo bivalente anti-CD3-toxina de difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel de Acthar e células T CD4+CD25+ reguladoras, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 e combinações dos mesmos.

44. Método de tratamento de um ser humano que está sofrendo de ou é suscetível a uma doença ou transtorno que envolve a ativação patológica de receptores C5a, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 39 a 43.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou transtorno é uma doença ou transtorno inflamatório uma doença autoimune ou uma doença ou transtorno oncolítico.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou transtorno é um transtorno cardiovascular ou cerebrovascular.

47. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou transtorno é selecionado a partir do grupo

que consiste em neutropenia, neutrofilia, granulomatose de Wegener, poliangiíte microscópica, C3-glomerulopatia, C3-glomerulonefrite, doença de depósito denso, glomerulonefrite membranoproliferativa, doença de Kawasaki, sepse, choque séptico, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), mal de Alzheimer, esclerose múltipla, doença intestinal, transtorno pulmonar obstrutivo crônico, inflamação associada a queimaduras, lesão pulmonar, osteoartrite, dermatite atópica, urticária crônica, lesão de isquemia-reperfusão, síndrome de dificuldade respiratória aguda, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, uveíte, rejeição de enxerto de tecidos, rejeição hiperaguda a órgãos transplantados, infarto do miocárdio, trombose coronariana, oclusão vascular, reclusão vascular pós-cirúrgica, aterosclerose, vasculopatia polipoidal coroide, lesão traumática do sistema nervoso central, doença isquêmica cardíaca, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite, nefrite por lúpus, glomerulonefrite por lúpus, psoríase, doença de Crohn, vasculite, vasculite ANCA, síndrome do intestino irritável, dermatomiosite, esclerose múltipla, asma brônquica, pênfigo, penfigoide, esclerodermia, síndrome do intestino irritável, imunovasculite, doença enxerto versus hospedeiro, hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus dependente de insulina, nefropatia por lúpus, nefrite de Heyman, nefrite membranosa, glomerulonefrite, nefropatia de IGA, síndrome de degeneração macular relacionada à idade, glomerulonefrite membranoproliferativa, degeneração macular relacionada à idade seca, degeneração macular relacionada à idade úmida, doença do neurônio motor, respostas de sensibilidade de contato, hidradenite supurativa e inflamação resultante do contato do sangue com superfícies artificiais.

48. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado

pelo fato de que a doença ou transtorno é selecionado a partir do grupo que consiste em neutropenia, neutrofilia, granulomatose de Wegener, poliangiíte microscópica, C3-glomerulopatia, C3-glomerulonefrite, doença de depósito denso, glomerulonefrite membranoproliferativa, doença de Kawasaki, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), rejeição de enxerto de tecido, rejeição hiperaguda de órgãos transplantados, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite por lúpus, glomerulonefrite por lúpus, vasculite, vasculite ANCA, estados hemolíticos e trombocitopênicos autoimunes, vasculite imune, doença enxerto versus hospedeiro, nefropatia por lúpus, nefrite de Heyman, nefrite membranosa, glomerulonefrite, nefropatia de IgA, hidradenite supurativa e glomerulonefrite membranoproliferativa.

49. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou transtorno é selecionado a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer de pulmão, linfoma, sarcoma, carcinoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, angiossarcoma, linfangiossarcoma, sinovioma, mesotelioma, meningioma, leucemia, linfoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células transicionais, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células do fígado, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomioma, rabdomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma e fibroma.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 49, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar ao ser humano uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais

agentes terapêuticos adicionais.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que os um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em corticosteroides, esteroides, imunossuppressores, agonistas de imunoglobulina G, inibidores de dipeptidil peptidase IV, antagonistas do receptor de antígeno-3 da função linfocítica, ligantes de Interleucina-2, inibidores de ligante de Interleucina-1 beta, inibidores da subunidade alfa do receptor de IL-2, estimuladores de genes de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de antitripsina 1 alfa, antagonistas de receptores de canabinoide, inibidores de histona desacetilase, inibidores de proteína quinase AKT, inibidores de CD20, inibidores de tirosina quinase Abl, inibidores de tirosina quinase JAK, inibidores de ligante de TNF alfa, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inibidores de proteassoma, moduladores de CD3, inibidores da família Hsp 70, agonistas de imunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, inibidores de ligante do fator de crescimento de tecido conjuntivo, inibidores de caspase, ligantes de hormônios adrenocorticotróficos, inibidores de tirosina quinase Btk, inibidores de subcomponente de Complemento C1s, agonistas do receptor de eritropoietina, inibidores de ligante de estimulador de linfócitos B, inibidores de quinase-2 dependentes de ciclina, estimuladores de ligante 1 de glicoproteína P-selectina, inibidores de mTOR, inibidores do fator 2 de alongamento, inibidores da molécula de adesão celular, agonistas do fator XIII, inibidores de calcineurina, agonistas de imunoglobulina G1, inibidores de monofosfato de inosina desidrogenase, inibidores de subcomponente do Complemento C1s, moduladores de timidina quinase, moduladores de linfócitos T de proteína-4 citotóxicos, antagonistas do receptor de angiotensina II,

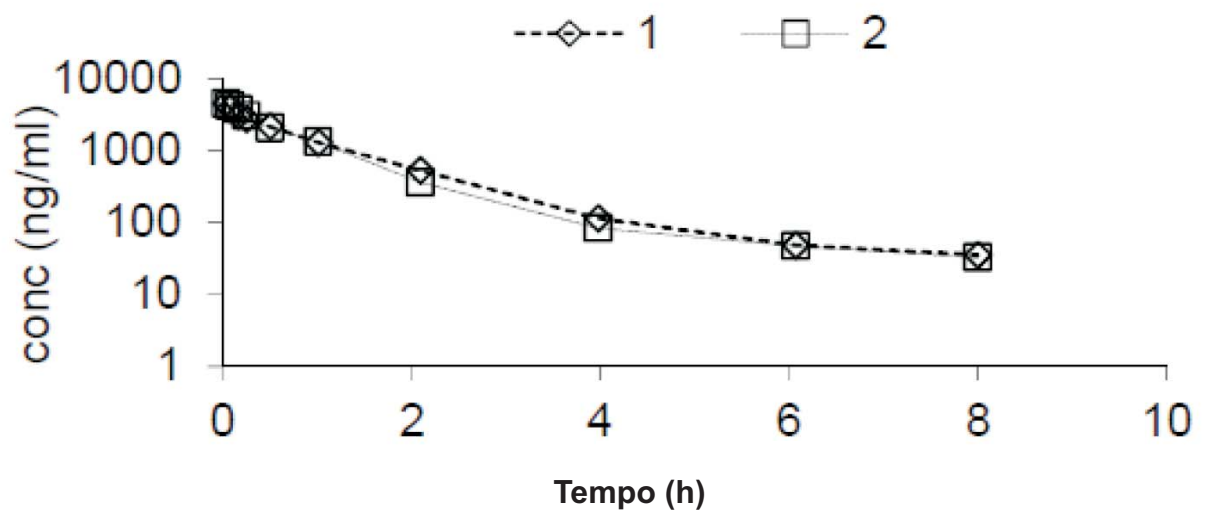
moduladores do receptor de angiotensina II, antagonistas do receptor 12A da superfamília de TNF, antagonistas de CD52, inibidores de adenosina desaminase, inibidores de antígeno CD6 de diferenciação de células T, ligantes de FGF-7, inibidores de di-hidro-orotato desidrogenase, inibidores de tirosina quinase Syk, antagonistas do receptor de interferon do tipo I, inibidores de ligante de alfa interferon, inibidores do fator inibidor da migração de macrófagos, antagonistas de Integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína protease, inibidores de quinase p38 MAP, inibidores do gene TP53, inibidores de toxina I de tipo Shiga, estimuladores de Fucosiltransferase 6, ligantes de Interleucina 22, inibidores de genes IRS1, estimuladores de proteína quinase C, inibidores de proteína C alfa quinase, antagonistas de CD74, antagonistas do receptor IIB de Fc de gama imunoglobulina, inibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetil manosamina quinase, ligantes de Cardiotrofina-1, inibidores de elastase de leucócitos, antagonistas do receptor do ligante de CD40, moduladores do ligante de CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inibidores de lectina serina protease-2 de ligação à manana (MASP-2), inibidores do fator B, inibidores do fator D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas do receptor de células T, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de TIGIT, inibidores de TIM-3, inibidores de LAG-3, inibidores de VISTA, agonistas de STING, inibidores deIDO, moduladores do receptor de adenosina, inibidores de CD39, inibidores de CD73, antagonistas de receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR7, CCR9, CX3CR1 e CXCR6 e combinações dos mesmos.

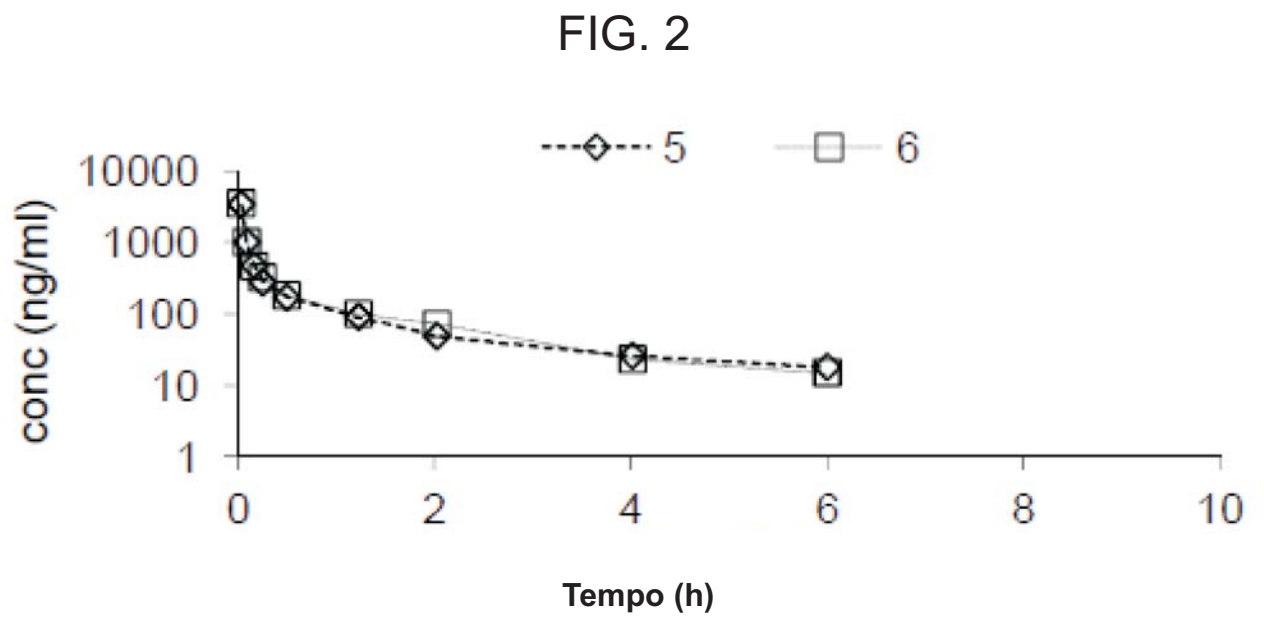
52. Método, de acordo com a reivindicação 50 ou 51, caracterizado pelo fato de que os um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir do grupo que consiste em

obinutuzumabe, rituximabe, ocrelizumabe, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metil prednisolona, triancinolona acetonida, álcool de triancinolona, mometasona, ancinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona acetonida, halcinonida, betametasona, fosfato de betametasona sódico, dexametasona, fosfato de dexametasona sódico, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato do fluprednidenol, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida e prednicarbato, GB-0998, imuglo, begelomabe, alefacepte, aldesleucina, gevoquizumabe, daclizumabe, basiliximabe, inolimomabe, perplasmídeo de beperminogênio, sirukumabe, tocilizumabe, clazaquizumabe, mepolizumabe, fingolimode, panobinostate, triciribina, nilotinibe, imatinibe, tofacitinibe, momelotinibe, peficitinibe, itacitinibe, infliximabe, PEG-bHb-CO, etanercepte, ixazomibe, bortezumibe, muromonabe, orelizumabe, guselmerumabe, brentuximabe vedotina, Ponesimode, KRP-203, FG-3019, enricasana, corticotropina, ibrutinibe, cinriza, conestate, metóxi polietileno glicol-epoetina beta, belimumabe, blisibimode, atacicepte, seliciclibe, neihulizumabe, everolímus, sirolímus, denileucina diftotox, LMB-2, natalizumabe, catridecacog, ciclosporina, tacrolímus, voclosporina, voclosporina, canaquinumabe, micofenolato, mizoribina, CC-1145, TK-DLI, abatacepte, belatacepte, olmesartana medoxomila, esparsentana, TXA127, BIIB-023, alentuzumabe, pentostatina, itolizumabe, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinibe, anifrolumabe, sifalimumabe, BAX-069, BG-00011, losmapimode, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina,

ladarixina, PTX-9908, aganirseno, AF-703, sotrastaurina, sotrastaurina, milatuzumabe, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestate, ASKP-1240, BMS-986004, HF-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, Timoglobulina, laquinimode, remestemcel-L, imunoglobulina de antitimócitos de equino, Stempeucel, LIV-Gama, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairig, ProSORBA, pomalidomida, laquinimode, teplizumabe, FCRx, solnatida, foralumabe, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartana + propagermânio, ApoCell, canabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticorpo bivalente anti-CD3-toxina de difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel de Acthar e células T CD4+CD25+ reguladoras, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 e combinações dos mesmos.

FIG. 1

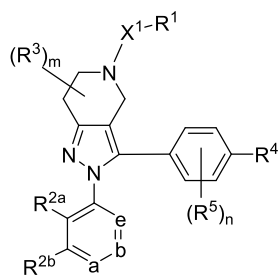




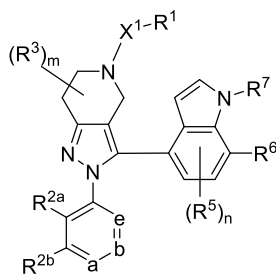
## RESUMO

Patente de Invenção: **"PROFÁRMACOS DE ANTAGONISTAS BICÍCLICOS FUNDIDOS DE C5AR"**.

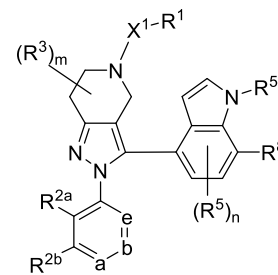
A presente invenção fornece, *inter alia*, compostos das fórmulas IA, IB, IC, IIA, IIB e IIC



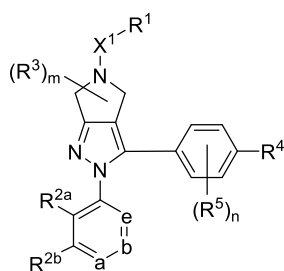
IA



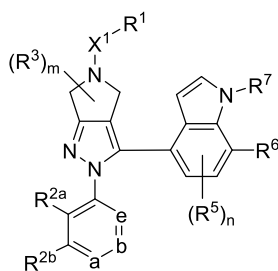
IB



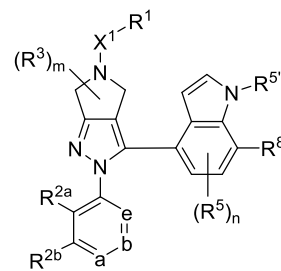
IC



IIA



IIB



IIC

ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos que são moduladores do receptor de C5a. Também são fornecidas composições farmacêuticas e métodos de uso que incluem o tratamento de doenças ou transtornos que envolvem ativação patológica de C5a e aplicações não farmacêuticas.