



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

(11) PI 1009333-8 B1



(22) Data do Depósito: 12/03/2010

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE BETA-SECRETASE, SEUS USOS, BEM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 277/60; C07D 271/12; C07D 235/02; C07D 239/70; C07D 491/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2009 US 61/210,146; 24/02/2010 US 61/307,542.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; VITAE PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): SALVACION CACATIAN; DAVID A. CLAREMON; LAWRENCE W. DILLARD; KLAUS FUCHS; NIKLAS HEINE; LANQ JIA; KATERINA LEFOTHERIS; BRIAN MCKEEVER; ANGEL MORALES-RAMOS; SURESH SINGH; SHANKAR VENKATRAMAN; GUOSHENG WU; ZHONGREN WU; ZHENRONG XU; JING YUAN; YAJUN ZHENG.

(86) Pedido PCT: PCT US2010027173 de 12/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/105179 de 16/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/09/2011

(57) Resumo: INIBIDORES DE BETA-SECRETASE. Apresente invenção é direcionada a um composto representado pelo seguinte fórmula estrutural ou um saí farmacêuticamente aceitável do mesmo. Composições farmacêuticas e método de uso dos compostos são também descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COM-
POSTOS INIBIDORES DE BETA-SECRETASE, SEUS USOS, BEM
COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

PEDIDO RELACIONADO

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº 61/210.146, depositado em 13 de março de 2009 e Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº 61/307.542, depositado em 24 de fevereiro de 2010. Todos os ensinamentos dos pedidos acima são incorporados aqui por referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Depósitos β -amiloides e emaranhados neurofibrilares são duas principais caracterizações patológicas associadas com a doença de Alzheimer (AD). Clinicamente, AD é caracterizada pela perda de memória, cognição, raciocínio, julgamento e orientação. Também afetadas, quando a doença progride, são as capacidades motora, sensória e linguística até dano global de múltiplas funções cognitivas ocorrer. Estas perdas cognitivas ocorrem gradualmente, porém tipicamente induzem a dano severo e eventual morte em 4 a 12 anos.

[003] Depósitos β -Amiloides são predominantemente um agregado de peptídeo A β , que por sua vez é um produto de proteólise de proteína precursor amiloide (APP). Mais especificamente, peptídeo A β resulta da clivagem de APP nas terminações C por uma ou mais γ -secretases, e na terminação N pela enzima β -secretase (BACE), também conhecida como aspartil protease, como parte da via β -amiloidogênica.

[004] A atividade de BACE está correlacionada diretamente com a geração de peptídeo A β de APP, e estudos cada vez mais indicam que a inibição de BACE inibe a produção de peptídeo A β .

[005] Placas amiloidogênicas e angiopatia amiloide vascular também caracterizam os cérebros de pacientes com Trissomia 21 (Sí-

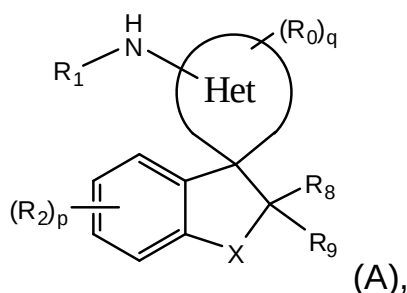
drome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D), e outros distúrbios neurodegenerativos. Emaranhados neurofibrilares também ocorrem em outros distúrbios neurodegenerativos incluindo distúrbios indutores de demência.

[006] Recentemente, Amiloide- β ($A\beta$) foi reportado estar implicado no desenvolvimento de apoptose de RGC em glaucoma, com evidência de processamento de proteína precursora amiloide anormal mediado por caspase-3, expressão aumentada de $A\beta$ em RGCs em glaucoma experimental e níveis de $A\beta$ vítreo diminuídos (consistente com deposição de $A\beta$ retinal) em pacientes com glaucoma.

[007] A presente invenção fornece compostos que são inibidores de BACE e são úteis como agentes terapêuticos no tratamento, prevenção e melhora de uma doença ou distúrbio caracterizado por depósitos elevados de β -amiloides ou níveis de β -amiloide em um paciente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



[009] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0010] o anel Het é um heterociclo monocíclico de 5 membros ou um heterociclo monocíclico de 6 membros;

[0011] R_a e R_b são cada qual independentemente -H, -halogênio, (C_1-C_4) alquila, metóxi, fluorometóxi, metóxi (C_1-C_4) alquila e fluoro (C_1-C_4) alquila;

[0012] cada R_0 é independentemente selecionado de grupo -H, =O, =S, =NR₁₅, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, -CN, -NO₂, halogê-

nio, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-S(O)_iR_5$, $-S(O)_iNR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}S(O)_iR_5$, $-C(=O)OR_5$,
 $-OC(=O)OR_5$, $-C(=S)OR_5$, $-O(C=S)R_5$, $-C(=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=O)R_5$,
 $-C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$, $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$,
 $-NR_{11}(C=S)OR_5$, $-O(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{12}R_{13}$,
 $-NR_{11}(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-C(=S)R_5$, $-C(=O)R_5$, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_3) alquila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_1-C_3) alquila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, heteroarila ou heteroaril (C_1-C_6) alquila, cada dos (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_3) alquila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_1-C_3) alquila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, heteroarila ou heteroaril (C_1-C_6) alquila representado por R_0 é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi, (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_3) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-NR_6R_7$, $-NR_{11}S(O)_iR_5$, $-C(=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=O)R_5$, $-S(O)_iR_5$, $-S(O)_iNR_{12}R_{13}$, $-OR_5$, $-C(=O)R_5$, $-C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-C(O)OR_5$, $-OC(=O)OR_5$, $-C(=S)OR_5$, $-O(C=S)R_5$, $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$, $-NR_{11}(C=S)OR_5$, $-O(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)NR_{12}R_{13}$ e $-C(=S)R_5$, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R_0 são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi e (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_6) alquila;

[0013] R_1 é -H, -OH, $-(C_1-C_4)$ alcóxi, (C_1-C_6) alquila, aril (C_1-C_6) alquila, ou heteroaril (C_1-C_6) alquila; em que cada alquila, arila e heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, -OH, (C_1-C_4) alquila, halo (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_3) alcóxi e halo (C_1-C_3) alcóxi;

[0014] cada R_2 é independentemente selecionado de a) -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, e -C(=O)R₅; e b) (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉) heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila representado por R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que gru-

pos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R_2 são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi e (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_6) alquila;

[0015] R_3 e R_4 são cada qual independentemente -H, -halogênio, -CN, $-NO_2$, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-S(O)_iR_5$, $-NR_{11}S(O)_iR_5$, $-S(O)_iNR_{12}R_{13}$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)OR_5$, $-C(=S)OR_5$, $-O(C=S)R_5$, $-C(=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=O)R_5$, $-C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$, $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)OR_5$, $-O(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-C(=S)R_5$, $-C(=O)R_5$, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_2-C_6) alquinila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, aril (C_2-C_6) alquinila, heteroarila, heteroaril (C_1-C_6) alquila ou heteroaril (C_1-C_6) alquinila, em que cada (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_2-C_6) alquinila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, aril (C_2-C_6) alquinila, heteroarila, heteroaril (C_1-C_6) alquila ou heteroaril (C_1-C_6) alquinila representado por R_3 e R_4 é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-S(O)_iR_5$, $-NR_{11}S(O)_iR_5$, $-S(O)_iNR_{12}R_{13}$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)OR_5$, $-C(=S)OR_5$, $-O(C=S)R_5$, $-C(=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=O)R_5$, $-C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$, $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)OR_5$, $-O(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-C(=S)R_5$, $-C(=O)R_5$, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alquilsulfonilaminoalquila, hi-

dróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R₃ e R₄ são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃) alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0016] ou R₃ e R₄, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 membros, em que o anel A opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de o, N, e S e quando o heteroátomo é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou dioxigenado; e Anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆) alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilamino(C₁-C₆) alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉) heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila, em que os grupos

cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes no Anel A são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0017] R₅ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada dos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos grupos representados por R₅ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, =O, -NR₆C(=NH)NR₆R₇, -C(=O)OR_c, -OR_c, -SR_c, -C(=O)NR₆R₇, -C(=O)R_c, -S(O)_iR_c, -NO₂, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e -NR₆R₇;

[0018] R_c é -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila;

[0019] R₆ e R₇ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila, ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, todos os quais grupos são opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0020] R₈ e R₉, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 mem-

bros, em que o anel A opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de o, N, e S e quando o heteroátomo é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou dioxigenado; e Anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆) alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilamino(C₁-C₆) alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃) alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes no Anel A são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆) alquila, ou dois substituintes ligados ao mesmo átomo de anel de Anel A podem juntamente com o átomo de anel ao qual eles são ligados formar um cicloalquila de 3 a 6 membros, anel heterocicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de -halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅,

(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfo-
nilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) al-
quilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-
C₆)alcóxi(C₁-C₃) alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-
C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, heterocicloalquila, hetero-
cicloalquil(C₁-C₆)alquila, heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-
C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e
heteroaril(C₂-C₆)alquinil; ou

[0021] quando R₃ e R₄, juntamente com o carbono ao qual eles
são ligados, formam um anel A, R₈ e R₉ são cada qual independente-
mente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -
S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -
O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -
NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -
O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, e
-C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-
C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquil(C₂-
C₆)alquinila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉) heterocicloalquil(C₁-
C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-
C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila ou
heteroaril(C₁-C₆)alquinila, em que cada grupo (C₁-C₆)alquila, (C₂-
C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-
C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₉)heterocicloalquila,
(C₃-C₉) heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-
C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆) alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila,
heteroaril(C₁-C₆)alquila ou heteroaril(C₁-C₆)alquinila representado por
R₈ e R₉ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes indepen-
dentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, -
OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -
OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -

$C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$,
 $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)OR_5$, $-O(C=S)NR_{12}R_{13}$,
 $NR_{11}(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)NR_{12}R_{13}$, $-C(=S)R_5$, $-C(=O)R_5$, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R₈ e R₉ são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0022] R₁₁ é -H ou (C₁-C₆)alquila, em que (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, (C₁-C₆)alcóxi, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que os grupos (C₁-C₆)alcóxi, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆) alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0023] R₁₂ e R₁₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano (C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆) alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que um

grupo (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0024] ou R₁₂ e R₁₃, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₆R₇, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₆R₇, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₆R₇, -NR₁₁(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)NR₆R₇, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, em que um anel de 3 a 8 membros opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos adicionais, que são independentemente selecionados de O, N e S, em que quando o heteroátomo adicional é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo adicional é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou dioxigenado;

[0025] R₁₅ é -H ou (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com 1 a 5 -F.

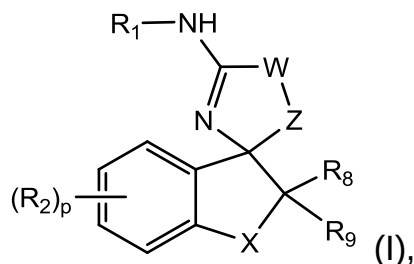
[0026] i é 0, 1 ou 2;

[0027] p é 1, 2, 3 ou 4; e

[0028] q é 1, 2 ou 3.

[0029] Em outra modalidade, o composto da presente invenção é

representado pela seguinte fórmula estrutural:



[0030] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0031] W é -N(R₁₄)-, -S- ou -O-;

[0032] Z é -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(R₁₆R₁₇)C(=O)-, -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(R₁₆R₁₇)C(=S)-, -N(R₁₈)-, -C(R₁₆R₁₇)m-, -O-C(R₁₆R₁₇)- ou -C(R₁₆R₁₇)-O-; contanto que quando W for -S- ou -O-, Z não seja -O-;

[0033] R₁₄ é independentemente selecionado de -H, =O, =S, -NR₆R₇, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila representado por R₁₄ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅ e -C(=O)R₅;

[0034] R₁₆ e R₁₇ são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído com 1 a 5 -F;

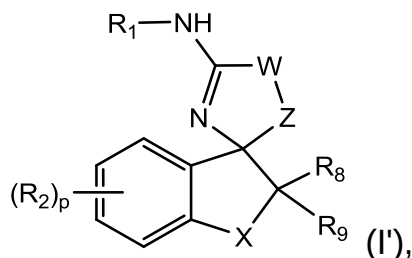
[0035] R₁₈ é -H ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído com 1

a 5 -F; e

[0036] m é 1 ou 2.

[0037] O restante das variáveis são como descritos acima para a fórmula estrutural (A).

[0038] Em outra modalidade, o composto da presente invenção é representado por fórmula estrutural (I'), em que:



[0039] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0040] X é -O-, -CH₂-C(R₃R₄)-, ou -C(R₃R₄)-;

[0041] W é -N(R₁₄)-, -S-, -O-;

[0042] Z é -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=NR₁₅)C(R₁₆R₁₇)-, -N(R₁₈)-, -(CR₁₆R₁₇)_m- ou -O-(CR₁₆R₁₇)-; contanto que quando W for -S- ou -O-, Z não seja -O-;

[0043] R₁ é -H, (C₁-C₆)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, ou heteroaril(C₁-C₆) alquila;

[0044] cada R₂ é independentemente selecionado de a) -H, - halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, e -C(=O)R₅; e b) (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, arila, heteroarila, fenóxi, e benzilóxi, cada opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

[0045] R_3 e R_4 são cada qual independentemente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, arila, ou heteroarila, em que cada (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

[0046] ou R_3 e R_4 , juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 membros, em que o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

[0047] R_5 é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)ciclo-heteroalquila, arila, heteroarila ou benzila, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-

C₆)alquila;

[0048] R₆ e R₇ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[0049] R₈ e R₉, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 membros, em que o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila; ou

[0050] quando R₃ e R₄, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel A, R₈ e R₉ são cada qual independentemente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈) cicloalquila, arila, ou heteroarila, em que cada (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈) cicloalquila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquil-

carbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃) alquila, arila e heteroarila;

[0051] R₁₁ é -H, (C₁-C₆)alquila ou halo(C₁-C₆)alquila;

[0052] R₁₂ e R₁₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, ou di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila;

[0053] ou R₁₂ e R₁₃, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, em que um anel de 3 a 8 membros opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos adicionais, que são independentemente selecionados de O, N e S, em que quando o heteroátomo adicional é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo adicional é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou dioxigenado;

[0054] R₁₄ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, ciclo-heteroalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, aril(C₁-C₆) alquila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi;

[0055] R₁₅ é -H ou (C₁-C₆)alquila;

[0056] R₁₆ e R₁₇ são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₃)

alquila;

[0057] R_{18} é -H ou (C₁-C₃)alquila;

[0058] i é 0, 1 ou 2;

[0059] p é 1 ou 2; e

[0060] m é 1 ou 2.

[0061] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo).

[0062] Outra modalidade da invenção é um método de inibir a atividade de BACE em um indivíduo em necessidade de tal tratamento. O método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo).

[0063] Outra modalidade da invenção é um método de tratar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo. O método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo).

[0064] Outra modalidade da invenção é o uso de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo) para a fabricação de um medicamento para inibir a atividade de BACE em um indivíduo.

[0065] Outra modalidade da invenção é o uso de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmacêuticamente aceitável

do mesmo) para a fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo.

[0066] Outra modalidade da invenção é o uso de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para inibir a atividade de BACE em um indivíduo em necessidade de tal tratamento.

[0067] Outra modalidade da invenção é o uso de um inibidor de BACE descrito aqui (por exemplo, um composto representado por fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para tratar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0068] A presente invenção é direcionada a compostos representados pela fórmula estrutural (A), (I) ou (I'), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Valores e valores alternativos para as variáveis usadas nas fórmulas estruturais descritas aqui são fornecidos nos seguintes parágrafos. Entende-se que a invenção abrange todas as combinações das variáveis substituintes (isto é, R^1 , R^2 , R^3 , etc.) definidas aqui. - Valores e valores alternativos para as variáveis são como segue:

1. R_1 :

[0069] Em uma modalidade, R_1 é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R_1 é como descrito acima para a fórmula estrutural (I').

[0070] Alternativamente, R_1 é -H, (C_1-C_6) alquila, aril (C_1-C_6) alquila, ou heteroaril (C_1-C_6) alquila. Em outra modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) alquila ou benzila. Alternativamente, R_1 é -H ou -C(O)- (C_1-C_3) alquila (por exemplo, acetila). Em outra modalidade, R_1 é -H.

2. R_2 :

[0071] Em uma modalidade, R_2 é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R_2 é como descrito acima para a fórmula estrutural (I').

[0072] Alternativamente, cada R_2 é -H, halogênio, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₄-C₆) cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)heterocicloalquila, (C₅-C₆)heterocicloalqui(C₁-C₃)alquila. A heteroarila é selecionada de piridila, piridazinila, piridinonila, piridazinonila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, pirimidila, indolila, quinolila, quinoxalinila, triazol e tiofenila, a heterocicloalquila é selecionada de oxetanila, tetraidrofurano, tetrapirano, piperidina, pirrolidinila e pirrolidinonila. Cada dentre os grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₄-C₆)cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)heterocicloalquila e (C₅-C₆) heterocicloalqui(C₁-C₃)alquila representados por R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆)alquinila, -NR₆R₇, -S(O)₂R₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₃)alcóxi e halo(C₁-C₃)alcóxi.

[0073] Em outra alternativa, cada R_2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em -H, -F, -Br, -Cl, -I, -OH, -CN, ciclopropiletila, 5-propinil-3-piridila, 2-fluoro-3-piridila, N,N-dimetilaminoetóxi, ciclopentóxi, ciclopropilmetóxi, 3-metoxipropila, 3-metoxipropinila, ciclopropiletinila, 3-cianofenila, trifluorometóxi, 2-cloro-4-piridila, 1-metanossulfonil-4-piperidinilmetila, 1-acetil-4-piperidinilmetila, 3-metanossulfonilfenila, 5-trifluorometil-3-piridila, 2-metoxietóxi, 2-metil-5-piridazin-3-onila, 1-ciclopropil-4-piridin-2-onila, 1-metil-2,2,2-trifluoroetila, 2-ciclopropil-5-tiazolila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila,

metóxi, 3-cloro-5-fluorofenila, N-metil-4-piridin-2-onila, 4-metilpentila, 3-metoxifenóxi, dimetilaminocarbonila, ciclopropila, 1-hidróxi-2,2,2-trifluoroetila, pirrolidinilcarbonila, 3,3,3-trifluoropropila, difluorometóxi, 1,1-di-hidróxi-2,2,2-trifluoroetila, 3-metoxifenila, 2,2,2-trifluoroetóxi, fenóxi, 2-metóxi-4-piridila, 2-metil-5-tiazolila, 3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-ila, 5-tiazolila, 2-tiazolila, tiofen-3-iletinila, 1-hidroxiciclopentan-1-iletinila, 5-fluoro-3-piridila, pirrolidinila, 5-cloro-3-piridila, 3,3-dimetilbutin-1-ila, feniletinila, ciclopentiletinila, 2-pirazinila, 3-clorofenila, 3-hidroxiciclopent-1-enila, 3-fluoro-5-trifluorometilfenila, 3,5-dicianofenila, 3-fluoro-5-cianofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-diclorofenila, 3-cloro-5-cianofenila, 3-piridazinila, 3-piridila, 3-ciano-4-fluorofenila, 3-ciano-5-fluorofenila 6-metoxipirazin-2-ila, 6-indolila, 3-cloro-5-metoxifenila, 3-trifluorometoxifenila, 3,5-dimetilfenila, 2-metil-5-fluorofenila, 3-trifluorometilfenila, fenila, ciclo-pentilmetila, 1-propila, 2-propila, 2-metilpropila, feniletila, 1-pentila, 2-metilbutila, etila, 4-metoxifenilmetóxi, 1-metiletóxi, metoxicarbonila, ciclopropilóxi, 5-ciano-3-piridila, 4-(propin-1-il)-2-tiofenila, 4-bromo-2-tiazolila, etenila, etinila, 4-metilpentin-1-ila, dimetilaminopropila, N-metilpirrolidin-3-ilmetila, 2,2-difluorociclopropilmetóxi, 4-bromo-2-tiofenila, metóxi, metila, carbóxi, 5-propil-3-piridila, 2-metil-5-fluorofenila, 2-oxazolila, propiltio, feniltio, 2,2-dimetilpropila, butila, ciclobutilmetóxi, 2-metil-5-pirimidila, pirrolidin-2-onila, 3,3-difluoropirrolidin-1-ila, ciclopropiletila, 2-propilóxi, 4-ciano-2-tiofenila, etoximetila, 4-metoxibenzilóxi, 1-metiletila, ciclo-hexilmetila, 5-cloro-3-piridila, 5-metil-3-piridila, 2-metilpropilóxi e 2-cloro-4-piridila.

[0074] Em uma modalidade, cada R_2 é independentemente selecionado de a) -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, e -C(=O)R₅; e b) (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆) alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, arila, heteroarila, fenóxi, e benzilóxi, cada opcionalmente substituído com 1 a 3 substi-

tuintes selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila.

[0075] Em uma modalidade, R₂ é -H, -Br, -F, -Cl ou -CN.

[0076] Em outra modalidade, R₂ é (C₁-C₆)alquila. Em uma alternativa, R₂ é uma (C₁-C₃)alquila.

[0077] Em outra modalidade, R₂ é uma (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituída com -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila ou heteroarila. Alternativamente, R₂ é uma (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituído com a (C₁-C₆)alquila ou uma (C₃-C₈)cicloalquila. Em outra alternativa, R₂ é uma (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituído com uma ciclopropila. Em todavia outra alternativa, R₂ é ciclopropiletinila. Alternativamente, R₂ é uma (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituído com -F, -Cl, -Br, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi ou (C₃-C₈)cicloalquila.

[0078] Em outra modalidade, R₂ e uma fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hi-

dróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆) alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. Alternativamente, R₂ é uma fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alquila e halo(C₁-C₆)alcóxi. Em outra alternativa, R₂ é fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃ e -OCF₃.

[0079] Em outra modalidade, R₂ é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em grupo -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆) alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila e um heteroarila. Em uma alternativa, R₂ é uma piridinila, tiofenila, pirrolila, pirimidinila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[0080] Em outra modalidade, R₂ é uma indolila, piridinila, tiofenila, pirrolila, pirimidinila, ciclo-hexila, ou tiozolila, cada das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆) alquila, (C₁-

C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. Alternativamente, R₂ é uma indolila ou piridinila opcionalmente substituída com -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi ou halo(C₁-C₃)alcóxi. Em outra alternativa, R₂ é 2-piridinila ou 6-indolila.

[0081] Em outra modalidade, R₂ é -OR₅, em que R₅ é -H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, fenila ou fenil(C₁-C₃) alquila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆) cicloalquil(C₁-C₃)alquila, fenila ou fenil(C₁-C₃)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila e -NR₆R₇. Mais especificamente, R₆ e R₇ são cada qual independentemente selecionados de -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

3. R₃ e R₄

[0082] Em uma modalidade, R₃ e R₄ são como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R₃ e R₄ são como descrito acima para a fórmula estrutural (I')

[0083] Alternativamente, R₃ e R₄ são cada qual independentemente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈) cicloalquila, arila, ou heteroarila, em que cada (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonila-

minoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquil-carbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃) alquila, arila e heteroarila. em uma modalidade, R₃ e R₄ são cada qual independentemente -H, -F, -Cl, -Br ou uma (C₁-C₆)alquila. Em outra modalidade, R₃ e R₄ são ambos -H.

[0084] Em outra modalidade, R₃ e R₄, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 membros, em que o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila.

4. R₅:

[0085] Em uma modalidade, R₅ é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R₅ é como descrito acima para a fórmula estrutural (I')

[0086] Alternativamente, R₅ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)ciclo-heteroalquila, arila, heteroarila, ou benzila, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila. Em uma outra alternativa, R₅ é (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila. Alternativamente, R₅

é metila, etila, propila, butila, ou trifluorometila.

[0087] Em outra modalidade, R₅ é selecionado do grupo que consiste em -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆) cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, fenila e fenil(C₁-C₃)alquila, em que o grupo fenila nos grupos representados por R₅ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[0088] Em outra modalidade alternativa, R₅ é selecionado do grupo que consiste em -H, metila, etila, 2-propila, 2-metilpropila, ciclopentila, -CHF₂, -CF₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₃, ciclopropilmetila, 2,2-difluorociclopropilmetila, metoxietila, fenila, 3-metoxifenila, (1-amino-2-(4-hidroxifenil))etilcarbonila, dimetilaminoetila, ciclobutilmetila, e 4-metoxibenzila.

5. R₆ e R₇:

[0089] Em uma modalidade, R₆ e R₇ são como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R₆ e R₇ são como descrito acima para a fórmula estrutural (I')

[0090] Alternativamente, R₆ e R₇ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆) alquila. Em uma modalidade alternativa, R₆ e R₇ são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₆)alquila. Em outra modalidade alternativa, R₆ e R₇ são ambos -H. Alternativamente, R₆ é -H ou (C₁-C₃)alquila e R₇ é -H, (C₁-C₃) alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[0091] Em outra modalidade alternativa, R₆ é -H ou metila e R₇ é -

H, metila ou $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

6. R_8 e R_9 :

[0092] Em uma modalidade, R_8 e R_9 são como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, R_8 e R_9 são como descrito acima para a fórmula estrutural (I').

[0093] Alternativamente, R_8 e R_9 , juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, anel bicíclico de 9 a 14 membros ou anel policíclico de 9 a 14 membros, em que o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}_5$, $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_i\text{R}_5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi (C_1-C_6) alquila, ciano (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alquilcarbonilamino (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_3) alquila, arila e heteroarila. em uma modalidade, o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, hidróxi (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com F , $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, hidróxi (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi.

[0094] Alternativamente, quando R_3 e R_4 , juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel A, R_8 e R_9 são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{halogênio}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_5$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}_5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, arila, ou heteroarila, em que cada (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que con-

siste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. Em uma modalidade alternativa, R₈ e R₉ são ambos -H.

7. Anel A:

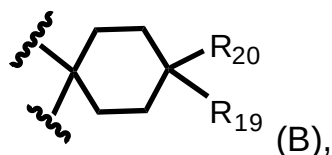
[0095] Em uma modalidade, o anel A é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Em outra modalidade, o anel A é como descrito acima para a fórmula estrutural (I').

[0096] Alternativamente, o anel A é um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou um anel fundido bicíclico ou tricíclico de 9 a 14 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que o anel A contém 0 a 2 heteroátomos, que são independentemente selecionados de O, N e S. Alternativamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi.

[0097] Em outra modalidade alternativa, o anel A é selecionado de tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclo-heptano, oxepano, 1,3-dioxano, piperidina, 6,7,8,9-tetra-

hidro-5H-benzo[7]anuleno, 2,3-di-hidro-1H-indeno, tetra-hidronaftleno, deca-hidronaftleno, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina, 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepina, e 2,3-di-hidro-1H-fenaleno, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi. Alternativamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em -F, -OMe, -OEt e -Ph.

[0098] Em outra modalidade, o anel A é representado pela seguinte fórmula estrutural:

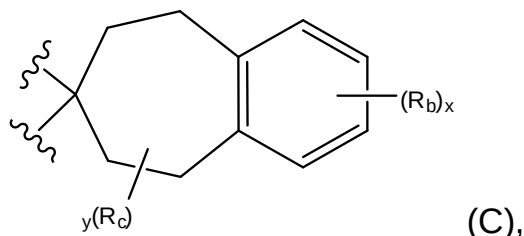


[0099] em que:

[00100] R₁₉ e R₂₀ são cada qual independentemente selecionados de -H, halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila representado por R₁₉ e R₂₀ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)alquila, -NR₁₁C(=O)-(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila. Alternativamente, R₂₀ é -H e R₁₉ é -OH, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alcóxi. Em outra modalidade alternativa, R₁₉ e R₂₀ são cada qual independentemente -H ou -NR₆R₇, em que R₆ e R₇ são cada

qual independentemente selecionados do grupo que consiste em -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[00101] Em outra modalidade, o anel A é representado pela seguinte fórmula estrutural:



[00102] em que:

[00103] R_g e R_h, para cada ocorrência, são independentemente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila, heteroarila, cada (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila representado por R_b é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, , hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

[00104] x é um número inteiro de 1 a 4; e

[00105] y é um número inteiro de 1 a 6.

[00106] Em uma modalidade, para a fórmula estrutural (C), cada R_g é independentemente selecionado de -H, Me e F e cada R_h é independentemente -H, halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, e halo(C₁-C₃)alcóxi. Alternativamente, para a fórmula estrutural (C), R_g é -H e cada R_h é independentemente -H, halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, e

halo(C₁-C₃)alcóxi. Em outra modalidade alternativa, para a fórmula estrutural (C), R_g e R_h são ambos -H.

8. R₁₁:

[00107] Em uma modalidade, R₁₁ é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Alternativamente, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)alquila ou halo(C₁-C₆)alquila. Em outra modalidade alternativa, R₁₁ é -H. Alternativamente, R₁₁ é -H ou (C₁-C₃)alquila (por exemplo, metila).

9. R₁₂ e R₁₃:

[00108] Em uma modalidade, R₁₂ e R₁₃ são como descrito acima para a fórmula estrutural (A).

[00109] Alternativamente, R₁₂ e R₁₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano (C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, ou di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila. Em uma modalidade alternativa, R₁₂ e R₁₃ são independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, hidróxi(C₁-C₃)alquila, ciano(C₁-C₃)alquila, ou di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₃) alquila. Alternativamente, R₁₂ e R₁₃ são independentemente -H, metila, etila, propila, butila, metoxietila, cianoetila, ou dimetilaminoetila.

[00110] Em outra modalidade alternativa, R₁₂ e R₁₃ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel pirrolidina ou piperidina, opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila. Em outra modalidade alternativa, R₁₂ e R₁₃ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel piperidina ou pirrolidina não substituída.

10. R₁₄:

[00111] Em uma modalidade, R₁₄ é como descrito acima para a fórmula estrutural (I).

[00112] Alternativamente, R₁₄ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-

C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, ciclo-heteroalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi. Em outra modalidade alternativa, R₁₄ é (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou benzila. Em todavia outra modalidade alternativa, R₁₄ é etila, propila, ciclo-hexilmetila, ciclopropiletila, trifluoroetila, ou benzila. Em outra modalidade alternativa, R₁₄ é metila.

[00113] Em outra modalidade alternativa, R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila e (C₃-C₇)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆) alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iR₅-, -OH e -C(O)OR₅.

[00114] Em outra modalidade alternativa, R₁₄ é selecionada de (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃) alquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, em que cada dos grupos representados por R₁₄ é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de (C₁-C₃)alquila, -CO₂H, -SO₂-(C₁-C₃) alquila, -CN, -OH e -(C₁-C₃)alcóxi e a (C₃-C₇)heterocicloalquila é selecionada de oxepano, tetra-hidropirano e N-(C₁-C₃)alquimpiperidina.

[00115] Em outra modalidade alternativa, R₁₄ é -H, -OR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₅) heterocicloalquila, (C₃-C₅)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila e heteroaril(C₁-C₃)alquila, em que a heteroarila é selecionada de piridila, piridazinila, piridinonila, piridazinonila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, pirimidila, indolila, quinolila,

quinoxalinila e tiofenila e triazolila, a (C₃-C₅)heterocicloalquila é selecionada de oxetanila, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, piperidinila e pirrolidinila, e cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₅) heterocicloalquila, (C₃-C₅)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila e heteroaril(C₁-C₃)alquila representado por R₁₄ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁SO₂R₅, -OH, -COOR₅, -C(=O)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃ e tiazolila.

[00116] Em outra modalidade alternativa, R₁₄, quando presente, é selecionado do grupo que consiste em -H, metila, etila, 2-propila, 1-propila, 1-butila, benzila, 2-piridilmetila, metoxietila, 1-metoxipropan-2-ila, N,N-dimetilaminoetila, 4-cianobenzila, 2-cianobenzila, 3-cianobenzila, 2-tiazoliletila, 2-tiazolilmetila, 6-quinoxalinilmetila, 1-feniletila, 2-propila, terc-butila, 3-dimetilaminobenzila, 3-metanossulfonamidobenzila, 3-metanossulfonilbenzila, 2-oxazolilmetila, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, 2-oxetanilmetila, 2-etilbutila, 5-fluoro-2-piridila, 3-fluorobenzila, 4-tiazolilmetila, 2,2-difluoroetila, 3-tetra-hidrofuranilmetila, 2-tetra-hidrofuranila, 4-fluorobenzila, 3-metoxibenzila, 2-fluorobenzila, 4-metanossulfonilbenzila, 2-tetrahydrafuranylmetila, 2,2,2-trifluoroetila, 5-trifluorometil-2-piridilmetila, 3,3,3-trifluoropropila, 2-hidroxietila, 2-clorobenzila, 2-metoxietila, ciclo-butilmetila, 4-tetra-hidropiranilmetila, 2-metilpropila, feniletila, ciclopropila, ciclobutila, 1-metilpropila, 5-pirimidilmetila, 2-carboxietila, dimetilamino, 4-tetra-hidropiranila, 1-metilpiperidin-4-ila, 2-fluoroetila, 2-butila, dimetilaminoetila, 1-(3-piridazinil)etila, 1-metóxi-2-propila, (4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metila, (2-metóxi-2-fenil)etila, (1,3,4-oxadiazol-2-il)metila, (quinoxalin-2-il)metila, 1-feniletila, metanossulfonilaminoetila, aminocarboniletila, aminocarbonilmetila, 3-metoxipropila e (3-(2-

tiazolil))benzila, carboximetila, 1-metiletoxicarbonilmetila, 5-metil-1,3,4-tiadizolila, 4-piridazinila, 5-metil-2-oxazoliletila, 2-hidroxil-2-metilpropila, 2-hidróxi-1-metiletila e 2-pirazinilmetila.

11. R₁₅, R₁₆, R₁₇ e R₁₈:

[00117] Em uma modalidade, R₁₅ é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Alternativamente, R₁₅ é -H ou (C₁-C₆)alquila. Em outra modalidade, R₁₅ é -H.

[00118] Em uma modalidade, R₁₆ e R₁₇ são como descrito acima para a fórmula estrutural (I). Alternativamente, R₁₆ e R₁₇ são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₃)alquila. Em outra modalidade, R₁₆ e R₁₇ são ambos -H.

[00119] Em uma modalidade, R₁₈ é como descrito acima para a fórmula estrutural (I). Alternativamente, R₁₈ é -H ou (C₁-C₃)alquila. Em outra modalidade, R₁₈ é -H.

12. X, W, Z, i, p, m e q:

[00120] Em uma modalidade, X é como descrito acima para a fórmula estrutural (A). Alternativamente, X é -O-, -CH₂-C(R₃R₄)-, ou -C(R₃R₄)-. Em uma modalidade, X é -O-. Em outra modalidade, X é -CH₂-CH₂-. Em outra modalidade, X é -CH₂-.

[00121] Em uma modalidade, W é como descrito acima para a fórmula estrutural (I). Alternativamente, W é -N(R₁₄)-, -S-, -O-. Em uma modalidade, W é -N(CH₃)-.

[00122] Em uma modalidade, Z é como descrito acima para a fórmula estrutural (I). Alternativamente, Z é -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=NR₁₅)C(R₁₆R₁₇)-, -N(R₁₈)-, -(CR₁₆R₁₇)_m- ou -O-(CR₁₆R₁₇)-. Em uma modalidade, Z é -C(=O)-. Em outra modalidade, Z é -O-. Em outra modalidade, Z é -C(=O)CH₂-.

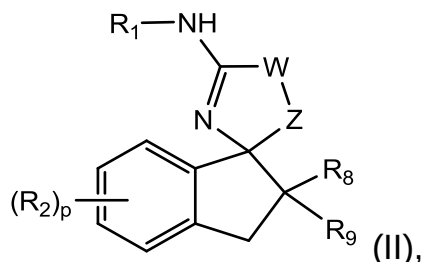
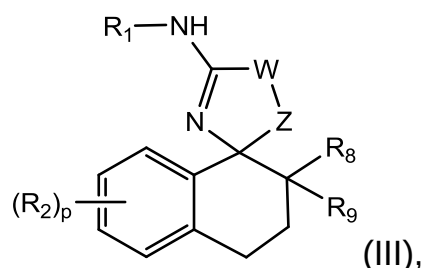
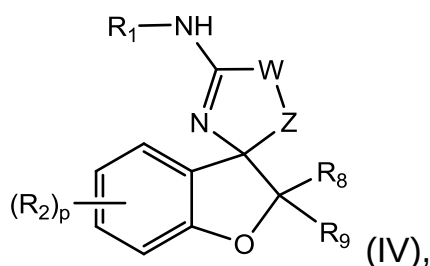
[00123] i é 0, 1 ou 2;

[00124] p é 1 ou 2. em uma modalidade, p é 1.

[00125] m é 1 ou 2.

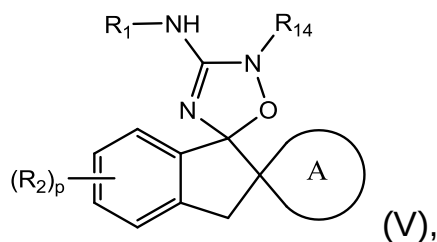
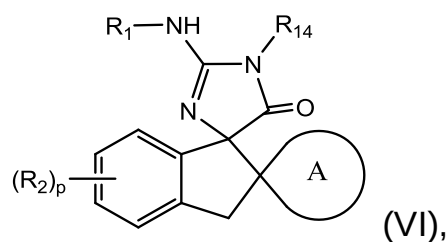
[00126] q é 1, 2 ou 3.

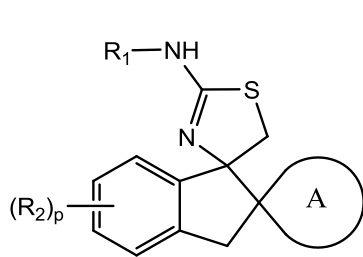
[00127] Em uma primeira modalidade, o composto da presente invenção é representado por fórmula estrutural (II), (III) ou (IV):



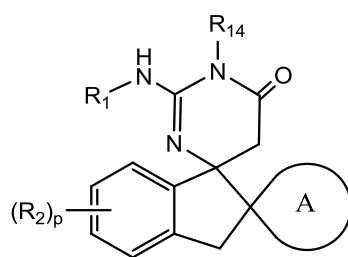
[00128] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Valores e valores alternativos para as fórmulas estruturais (II), (III) e (IV) são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I').

[00129] Em uma segunda modalidade, o composto da presente invenção é representado pelas fórmulas estruturais (V)-(XXV):

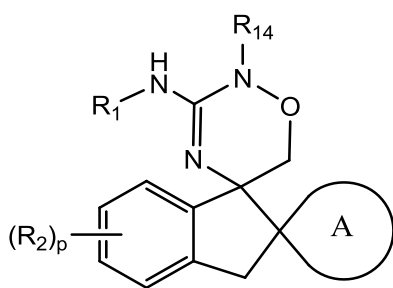




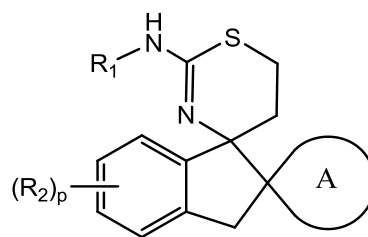
(VII),



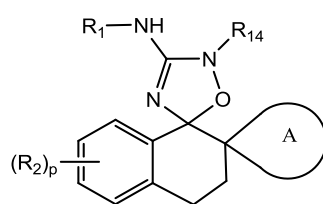
(VIII),



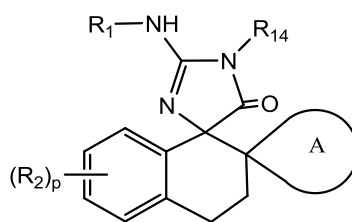
(IX),



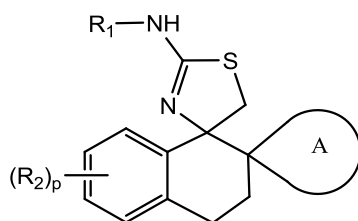
(X)



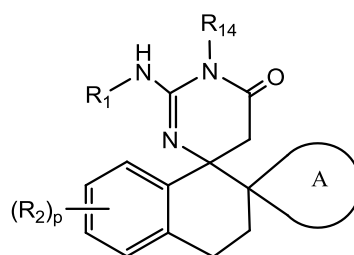
(XI),



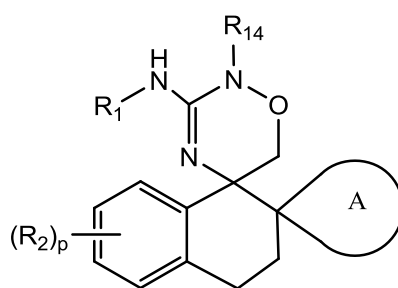
(XII),



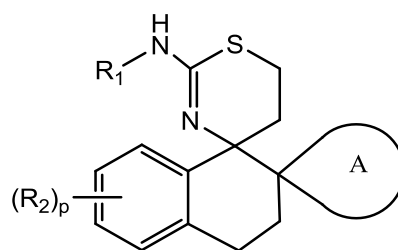
(XIII),



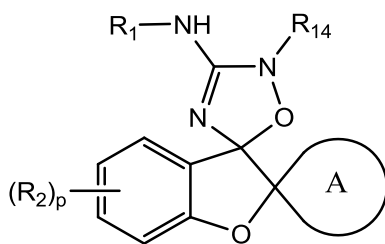
(XIV),



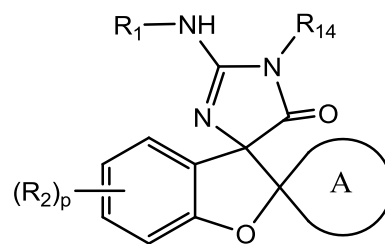
(XV),



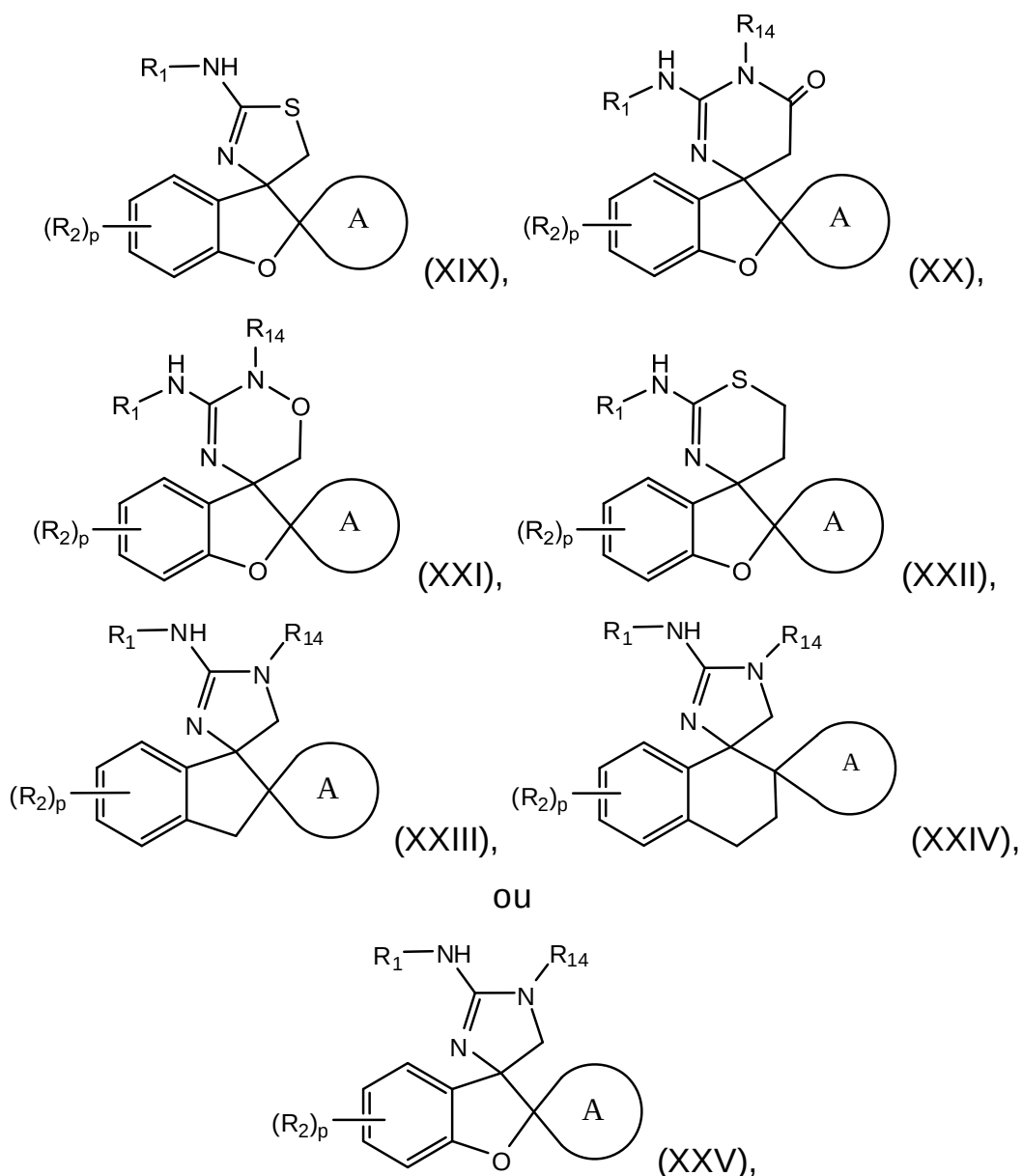
(XVI),



(XVII),

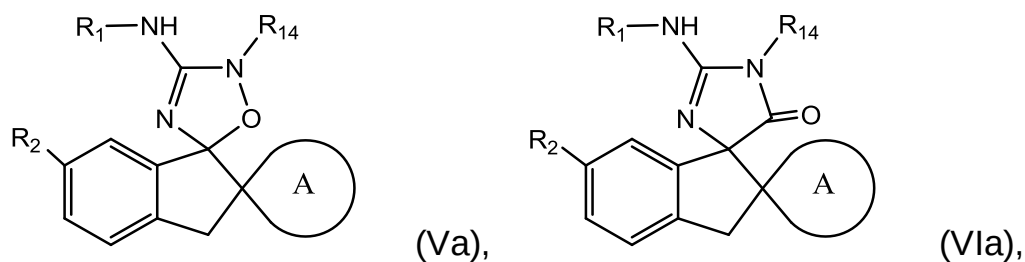


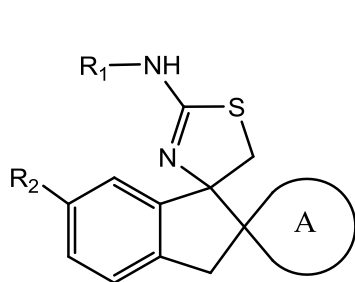
(XVIII)



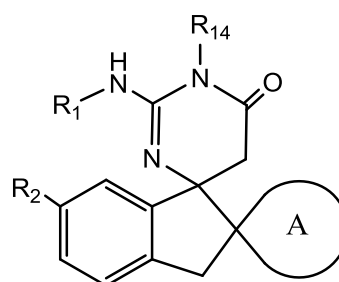
[00130] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Valores ou valores alternativos para as variáveis nas fórmulas estruturais (V)-(XXV) são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I').

[00131] Em uma terceira modalidade, o composto da presente invenção é representado pelas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa):

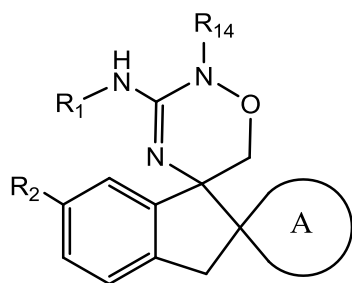




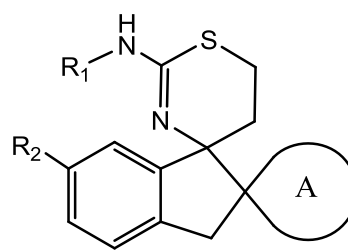
(VIIa),



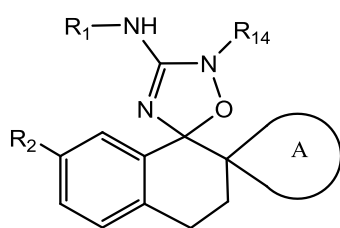
(VIIIa),



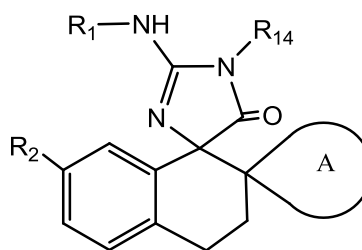
(IXa),



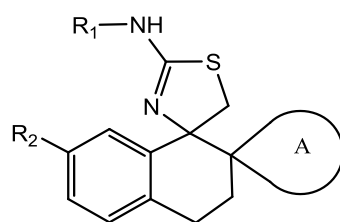
(Xa)



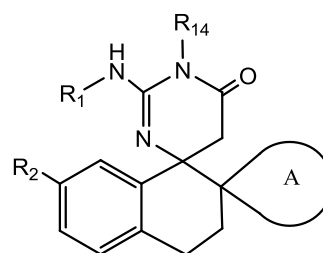
(XIa),



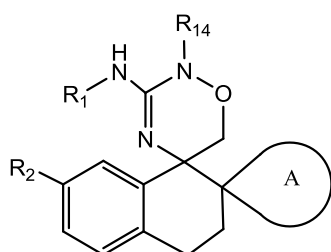
(XIIa),



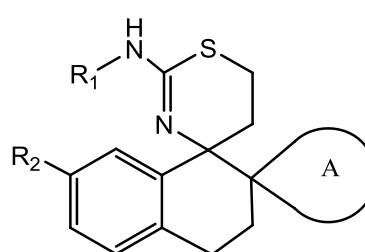
(XIIIa),



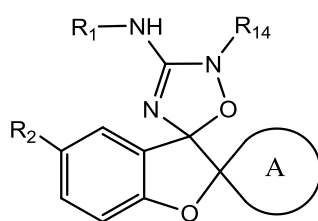
(XIVa),



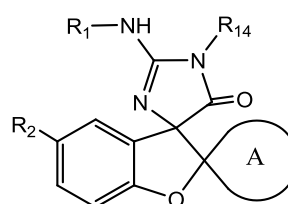
(XVa),



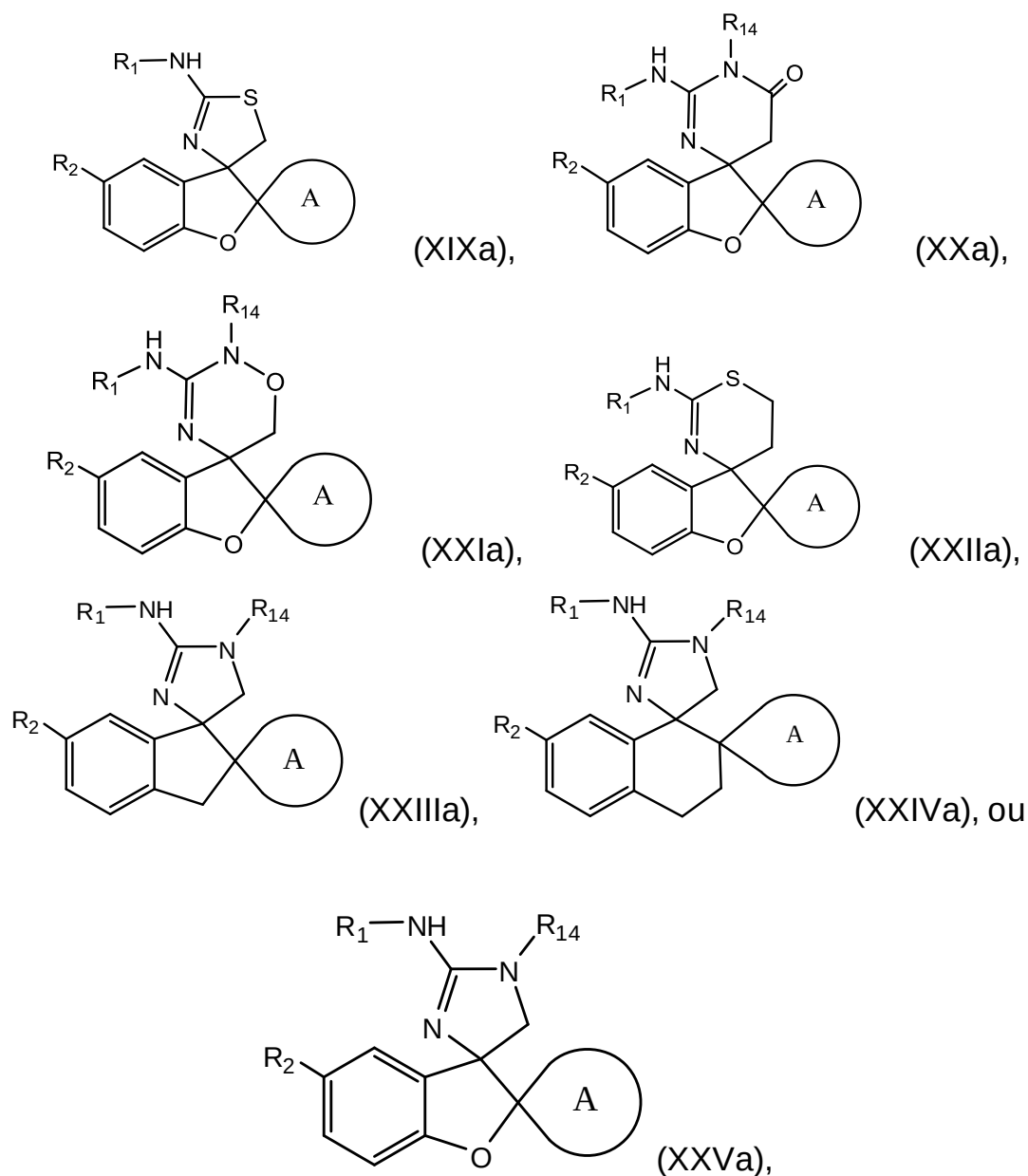
(XVIa),



(XVIIa),



(XVIIIa)



[00132] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Valores e valores alternativos para variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I').

[00133] Em uma modalidade, anel A é um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou um anel fundido bicíclico ou tricíclico de 9 a 14 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-

C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que o anel A contém 0 a 2 heteroátomos, que são independentemente selecionados de O, N e S. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I'). Mais especificamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi. Ainda mais especificamente, R₁ é -H e R₁₄ é -Me.

[00134] Em outra modalidade, o anel A é selecionado de tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclo-heptano, oxepano, 1,3-dioxano, piperidina, 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo [7]anuleno, 2,3-di-hidro-1H-indeno, tetra-hidronaftleno, deca-hidronaftleno, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina, 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepina e 2,3-di-hidro-1H-fenaleno, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I'). Mais especificamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em -F, -OMe, -OEt e -Ph.

Ainda mais especificamente, R_1 é -H e R_{14} é -Me.

[00135] Em uma quarta modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R_2 é -H, -Br, -F, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, arila ou heteroarila, cada dos (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquinila, (C_3-C_8) cicloalquila, arila e heteroarila representado por R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em grupo -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_2-C_6) alquenila, halo(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C_1-C_6)alquila, ciano(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_3) alquilcarbonilamino(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo(C_1-C_3) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_3)alquila e um heteroarila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou (I').

[00136] Em uma quinta modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R_2 é -H, -Br, -F, -Cl ou -CN. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima na terceira modalidade.

[00137] Em uma sexta modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R_2 é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituído com -F, -Cl, -Br, (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6) alcóxi ou (C_3-C_8) cicloalquila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXIIa) são como descrito acima na terceira modalidade. Alternativamente, R_2 é uma (C_1-C_3) alquila.

[00138] Em uma sétima modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R_2 é uma (C_2-C_6) alquinila opcionalmente substituído com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6) alcóxi ou (C_3-C_8) cicloalquila com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6)alquila, $(C_1-$

C₆)alcóxi ou (C₃-C₈)cicloalquila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima na terceira modalidade. Alternativamente, R₂ é uma (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituído com uma ciclopropila. Em outra alternativa, R₂ é ciclopropiletinila.

[00139] Em uma oitava modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R₂ é uma fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi ou (C₃-C₈) cicloalquila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima na terceira modalidade. Alternativamente, R₂ é uma fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alquila e halo(C₁-C₆)alcóxi. Em outra alternativa, R₂ é fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃ e -OCF₃.

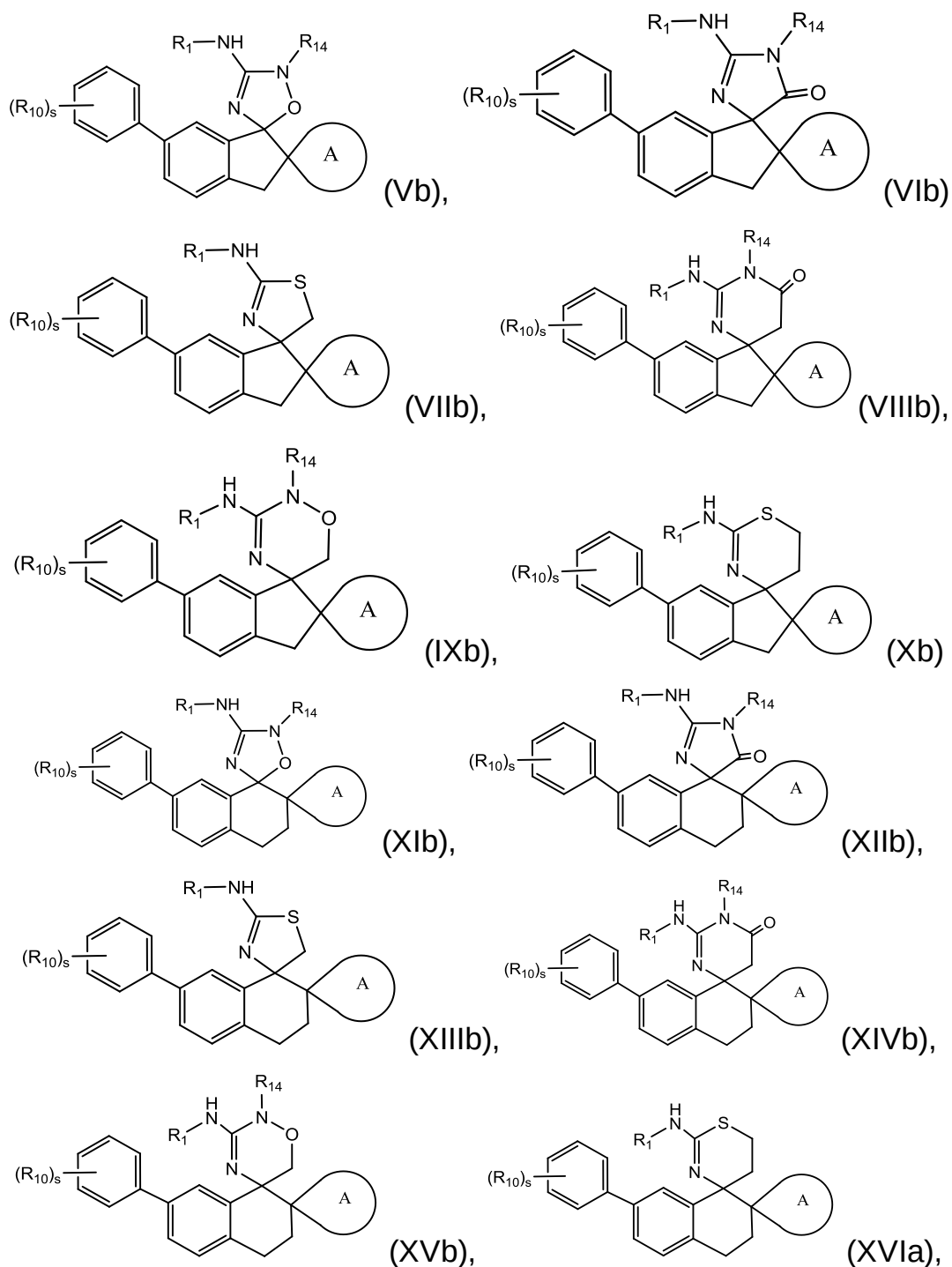
[00140] Em uma nona modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R₂ é uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN,

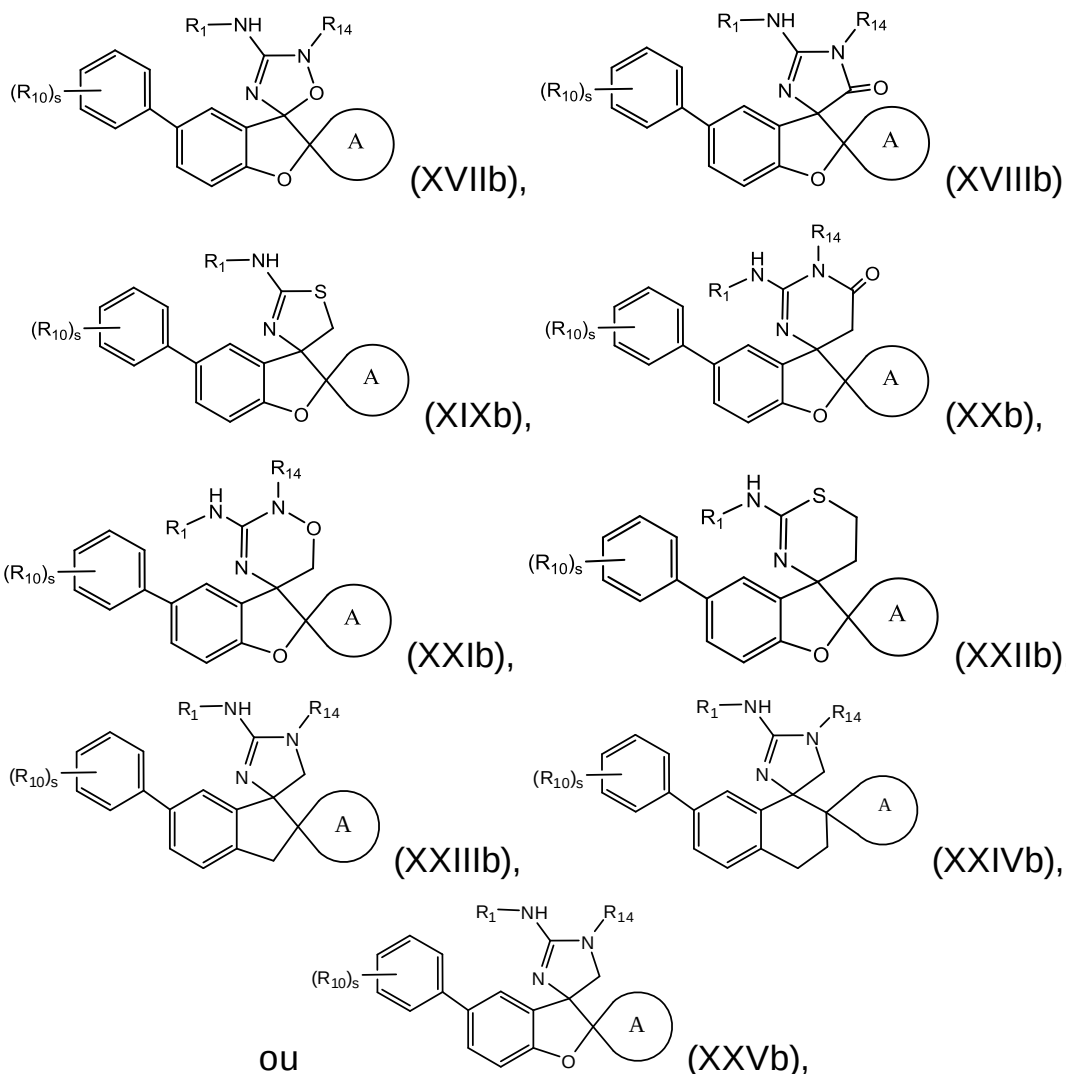
-OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆) alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima na terceira modalidade. Alternativamente, os substituintes são independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila. Em outra alternativa, R₂ é uma piridinila, tiofenila, pirrolila ou pirimidinila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[00141] Em uma décima modalidade, para as fórmulas estruturais (Va)-(XXVa), R₂ é uma indolila, piridinila, tiofenila, pirrolila, pirimidinila, ciclo-hexila, ou tiozolila, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃) alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) são como descrito acima na terceira modalidade. Alterna-

tivamente, R_2 é uma indolila ou piridinila opcionalmente substituída com -F, -Cl, -Br, -CN, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi ou halo (C_1-C_3) alcóxi. Em outra alternativa, R_2 é 2-piridinila ou 6-indolila.

[00142] Em uma décima primeira modalidade, o composto da presente invenção é representado pelas seguintes fórmulas estruturais:





[00143] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆) alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-

C_6)alcóxi(C_1 - C_3) alquila, arila e heteroarila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos grupos representados por R_{10} são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C_1 - C_6)alquila, halo(C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_3)alcóxi, halo(C_1 - C_3) alcóxi e (C_1 - C_3)alcóxi(C_1 - C_6)alquila e s é 0, 1, 2 ou 3 . Valores e valores alternativos para o restante das variáveis nas fórmulas estruturais (Vb)-(XXVb) são como descrito acima na fórmula estrutural (I) ou (I'). em uma modalidade, s é 1 ou 2. Alternativamente, R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_6)alcóxi, halo(C_1 - C_6)alquila, halo(C_1 - C_6)alcóxi e -SO₂(C_1 - C_3)alquila; e s é 0, 1, 2 ou 3. Em outra alternativa, R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_6)alcóxi, halo(C_1 - C_6)alquila, e halo(C_1 - C_6)alcóxi; e s é 0, 1, 2 ou 3. Em todavia outra alternativa, R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃. Em outra modalidade alternativa, R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃ e -SO₂CH₃.

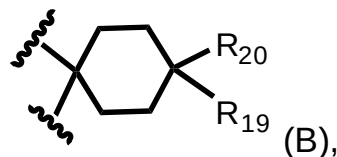
[00144] Em uma modalidade, o anel A é um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou um anel fundido bicíclico ou tricíclico de 9 a 14 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C_1 - C_6)alquila, (C_2 - C_6)alquenila, halo(C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_3)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C_1 - C_6)alquila, ciano(C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_3)alquilcarbonilamino(C_1 - C_6)alquila, (C_1 - C_3)alcóxi, halo(C_1 - C_3)alcóxi, (C_1 - C_6)alcóxi(C_1 - C_3)alquila, arila e heteroarila, em que o anel A contém 0 a 2 heteroátomos, que são independentemente seleciona-

dos de O, N e S. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis são como descrito na décima primeira modalidade. Mais especificamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi. Ainda mais especificamente, R₁ é -H e R₁₄ é -Me.

[00145] Em outra modalidade, para as fórmulas estruturais (Vb)-(XXVb), o anel A é selecionado de tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclo-heptano, oxepano, 1,3-dioxano, piperidina, 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo[7]anuleno, 2,3-di-hidro-1H-indeno, tetra-hidronaftlino, deca-hidronaftlino, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina, 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepina, e 2,3-di-hidro-1H-fenaleno, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com halogênio (por exemplo, -F, -Cl ou -Br), -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi. Valores e valores alternativos para o restante das variáveis são como descrito na décima primeira modalidade. Mais especificamente, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em -F, -OMe, -OEt e -Ph. Ainda mais especificamente, R₁ é -H e R₁₄ é -Me.

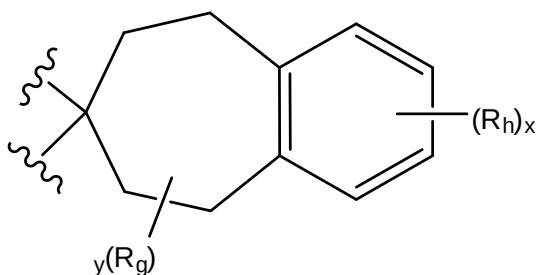
[00146] Em uma décima segunda modalidade, para compostos representados pelas fórmulas estruturais (A), (I), (I'), (II)-(XXV), (IIa)-(XXVa), (IIb)-(XXVb), anel A é representado pela seguinte fórmula es-

trutural:



[00147] em que R_{19} e R_{20} são cada qual independentemente selecionados de -H, halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆) alquila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila representado por R_{19} e R_{20} é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)alquila, -NR₁₁C(=O)-(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila. O restante das variáveis é como descrito acima na 1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a, 9^a, 10^a ou 11^a modalidade. Alternativamente, R_{20} é -H e R_{19} é -OH, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alcóxi. Em outra alternativa, R_{19} e R_{20} são cada qual independentemente -H ou -NR₆R₇, em que R_6 e R_7 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

[00148] Em uma décima terceira modalidade, para compostos representados pelas fórmulas estruturais (A), (I), (I'), (II)-(XXV), (IIa)-(XXVa), (IIb)-(XXVb), o anel A é representado pela seguinte fórmula estrutural:



[00149] em que:

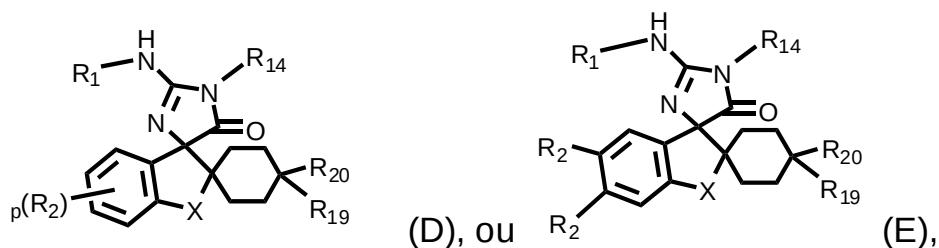
[00150] R_g e R_h , para cada ocorrência, são independentemente -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila, heteroarila, cada (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila representado por R_b é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, , hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

[00151] x é um número inteiro de 1 a 4; e

[00152] y é um número inteiro de 1 a 6.

[00153] O restante das variáveis é como descrito acima na 1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a, 9^a, 10^a ou 11^a modalidade. Alternativamente, cada R_g é independentemente selecionado de -H, Me e F e cada R_h é independentemente -H, halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, e halo(C₁-C₃)alcóxi. Alternativamente, cada R_g é independentemente selecionado de -H, Me e F e cada R_h é independentemente -H, halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, e halo(C₁-C₃)alcóxi. Em outra modalidade alternativa, R_g é -H e cada R_h é independentemente -H, halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, e halo(C₁-C₃)alcóxi. Em todavia outra alternativa, R_g e R_h são ambos -H.

[00154] Em uma décima quarta modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela seguinte fórmula estrutural:



[00155] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00156] R_{19} e R_{20} são cada qual independentemente selecionados de -H, halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆) alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila representado por R_{19} e R_{20} é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)alquila, -NR₁₁C(=O)-(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila; e o restante das variáveis são como descrito na 1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a, 9^a, 10^a ou 11^a modalidade.

[00157] Em uma modalidade, para compostos representados pela fórmula estrutural (D) ou (E): cada R_2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em -H, halogênio, -CN, -OR₅, -S(O)_iR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆) alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada de (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇) heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila são opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅,

(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que os grupos arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R₂ são cada qual independentemente opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

[00158] R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila e (C₃-C₇)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iR₅-, -OH e -C(O)OR₅; e

[00159] R₂₀ é -H e R₁₉ é -OH, (C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alcóxi ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi.

[00160] Em uma décima quinta modalidade, para compostos representados pelas fórmulas estruturais (I)-(XXV), (Va)-(XXVa) e (Vb)-(XXVb):

[00161] R₁ é -H ou -C(=O)(C₁-C₃)alquila;

[00162] para fórmulas estruturais (I)-(XXV) e (Va)-(XXVa), R₂ é -H, halogênio, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₄-C₆)cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)heterocicloalquila, (C₅-C₆)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, em que a heteroarila é selecionada de piridila, piridazinila, piridinonila, piridazinonila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, pirimidila, indolila,

quinolila, quinoxalinila, triazol e tiofenila, a heterocicloalquila é selecionada de oxetanila, tetraidrofurano, tetrapirano, piperidina, pirrolidinila e pirrolidinonila, e cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₄-C₆)cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆) heterocicloalquila e (C₅-C₆)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila representados por R₂ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆) alquinila, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₃)alcóxi e halo(C₁-C₃)alcóxi; e

[00163] R₁₄, quando presente, é -H, -OR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆) cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₅)heterocicloalquila, (C₃-C₅)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila e heteroaril(C₁-C₃)alquila, em que a heteroarila é selecionada de piridila, piridazinila, piridinonila, piridazinonila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, pirimidila, indolila, quinolila, quinoxalinila e tiofenila e triazolila, a (C₃-C₅) heterocicloalquila é selecionada de oxetanila, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, piperidinila e pirrolidinila, e cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆) cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₅)heterocicloalquila, (C₃-C₅) heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila e heteroaril(C₁-C₃)alquila representados por R₁₄ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, (C₁-C₆) alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁SO₂R₅, -OH, -COOR₅, -C(=O)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃ e tiazolila; e

[00164] para fórmulas estruturais (Vb)-(XXVb), cada R₁₀ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alcóxi e -SO₂(C₁-C₃)alquila; e s é 0, 1, 2 ou 3.

[00165] O restante das variáveis é como descrito acima na 1^a, 2^a, 3^a, 11^a, 12^a ou 13^a modalidade.

[00166] Em uma 16^a modalidade, para compostos representados pelas fórmulas estruturais (I)-(XXV), (Va)-(XXVa) e (Vb)-(XXVb):

[00167] R₁ é -H ou -C(=O)CH₃.

[00168] para fórmulas estruturais (Va)-(XXVa) cada R₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -H, -F, -Br, -Cl, -I, -OH, -CN, ciclopropiletila, 5-propinil-3-piridila, 2-fluoro-3-piridila, N,N-dimetilaminoetóxi, ciclopentóxi, ciclopropilmetóxi, 3-metoxipropila, 3-metoxipropinila, ciclopropiletinila, 3-cianofenila, trifluorometóxi, 2-cloro-4-piridila, 1-metanossulfonil-4-piperidinilmetila, 1-acetil-4-piperidinilmetila, 3-metanossulfonilfenila, 5-trifluorometil-3-piridila, 2-metoxietóxi, 2-metil-5-piridazin-3-onila, 1-ciclopropil-4-piridin-2-onila, 1-metil-2,2,2-trifluoroetila, 2-ciclopropil-5-tiazolila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metóxi, 3-cloro-5-fluorofenila, N-metil-4-piridin-2-onila, 4-metilpentila, 3-metoxifenóxi, dimetilaminocarbonila, ciclopropila, 1-hidróxi-2,2,2-trifluoroetila, pirrolidinilcarbonila, 3,3,3-trifluoropropila, difluorometóxi, 1,1-di-hidróxi-2,2,2-trifluoroetila, 3-metoxifenila, 2,2,2-trifluoroetóxi, fenóxi, 2-metóxi-4-piridila, 2-metil-5-tiazolila, 3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-ila, 5-tiazolila, 2-tiazolila, tiofen-3-iletinila, 1-hidroxíciclopentan-1-iletinila, 5-fluoro-3-piridila, pirrolidinila, 5-cloro-3-piridila, 3,3-dimetilbutin-1-ila, feniletinila, ciclopentiletinila, 2-pirazinila, 3-clorofenila, 3-hidroxíciclopent-1-enila, 3-fluoro-5-trifluorometilfenila, 3,5-dicianofenila, 3-fluoro-5-cianofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-diclorofenila, 3-cloro-5-cianofenila, 3-piridazinila, 3-piridila, 3-ciano-4-fluorofenila, 3-ciano-5-fluorofenila 6-metoxipirazin-2-ila, 6-indolila, 3-cloro-5-metoxifenila, 3-trifluorometoxifenila, 3,5-dimetilfenila, 2-metil-5-fluorofenila, 3-trifluorometilfenila, fenila, ciclopentilmetila, 1-propila, 2-propila, 2-metilpropila, feniletila, 1-pentila, 2-metilbutila, etila, 4-metoxifenilmetóxi, 1-metiletóxi, metoxicarbonila, ci-

clopropilóxi, 5-ciano-3-piridila, 4-(propin-1-il)-2-tiofenila, 4-bromo-2-tiazolila, etenila, etinila, 4-metilpentin-1-ila, dimetilaminopropila, N-metilpirrolidin-3-ilmetila, 2,2-difluorociclopropilmetóxi, 4-bromo-2-tiofenila, metóxi, metila, carbóxi, 5-propil-3-piridila, 2-metil-5-fluorofenila, 2-oxazolila, propiltio, feniltio, 2,2-dimetilpropila, butila, ciclobutilmetóxi, 2-metil-5-pirimidila, pirrolidin-2-onila, 3,3-difluoropirrolidin-1-ila, ciclopropiletila, 2-propilóxi, 4-ciano-2-tiofenila, etoximetila, 4-metoxibenzilóxi, 1-metiletila, ciclo-hexilmetila, 5-cloro-3-piridila, 5-metil-3-piridila, 2-metilpropilóxi e 2-cloro-4-piridila; e

[00169] R₁₄, quando presente, é selecionado do grupo que consiste em -H, metila, etila, 2-propila, 1-propila, 1-butila, benzila, 2-piridilmetila, metoxietila, 1-metoxipropan-2-ila, N,N-dimetilaminoetila, 4-cianobenzila, 2-cianobenzila, 3-cianobenzila, 2-tiazoliletila, 2-tiazolilmetila, 6-quinoxalinilmetila, 1-feniletila, 2-propila, terc-butila, 3-dimetilaminobenzila, 3-metanossulfonamidobenzila, 3-metanossulfonilbenzila, 2-oxazolilmetila, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, 2-oxetanilmetila, 2-etilbutila, 5-fluoro-2-piridila, 3-fluorobenzila, 4-tiazolilmetila, 2,2-difluoroetila, 3-tetra-hidrofuranilmetila, 2-tetra-hidrofuranila, 4-fluorobenzila, 3-metoxibenzila, 2-fluorobenzila, 4-metanossulfonilbenzila, 2-tetrahydrafuranylmetila, 2,2,2-trifluoroetila, 5-trifluorometil-2-piridilmetila, 3,3,3-trifluoropropila, 2-hidroxietila, 2-clorobenzila, 2-metoxietila, ciclobutilmetila, 4-tetra-hidropiranilmetila, 2-metilpropila, feniletila, ciclopropila, ciclobutila, 1-metilpropila, 5-pirimidilmetila, 2-carboxietila, dimetilamino, 4-tetra-hidropiranila, 1-metilpiperidin-4-ila, 2-fluoroetila, 2-butila, dimetilaminoetila, 1-(3-piridazinil)etila, 1-metóxi-2-propila, (4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metila, (2-metóxi-2-fenil)etila, (1,3,4-oxadiazol-2-il)metila, (quinoxalin-2-il)metila, 1-feniletila, metanossulfonilaminoetila, aminocarboniletila, aminocarbo-nilmetila, 3-metoxipropila e (3-(2-tiazolil))benzila, carboximetila, 1-metiletoxicarbonilmetila, 5-metil-1,3,4-tiadiazolila, 4-piridazinila, 5-metil-

2-oxazoliletila, 2-hidroxil-2-metilpropila, 2-hidróxi-1-metiletila e 2-pirazinilmetila;

[00170] para fórmula estrutural (Vb)-(XXVb), cada R₁₀ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃ e -SO₂CH₃.

[00171] O restante das variáveis é como descrito acima na 1^a, 2^a, 3^a, 11^a, 12^a ou 13^a modalidade.

[00172] Em uma 17^a modalidade, para compostos descritos na 1^a a 16^a modalidade:

[00173] R₅ é selecionado do grupo que consiste em -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆) cicloalquil(C₁-C₃)alquila, fenila e fenil(C₁-C₃)alquila, em que o grupo fenila nos grupos representados por R₅ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila;

[00174] R₆ é -H ou (C₁-C₃)alquila;

[00175] R₇ é -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila;

[00176] R₁₁ é -H ou (C₁-C₃)alquila;

[00177] R₁₂ é -H ou (C₁-C₃)alquila; e

[00178] R₁₃ é -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, ou R₁₂ e R₁₃ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel pirrolidina ou piperidina. Em uma décima oitava modalidade, para compostos descritos nas 1^a a 16^a modalidades:

[00179] R₅ é selecionado do grupo que consiste em -H, metila, etila, 2-propila, 2-metilpropila, ciclopentila, -CHF₂, -CF₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₃, ciclopropilmetila, 2,2-difluorociclopropilmetila, metoxietila, fenila, 3-

metoxifenila, (1-amino-2-(4-hidroxifenil))etilcarbonila, dimetilaminoetila, ciclobutilmetila, e 4-metoxibenzila;

[00180] R_6 é -H ou metila,

[00181] R_7 é -H, metila ou $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,

[00182] R_{11} é -H ou metila,

[00183] R_{12} e R_{13} são cada qual independentemente -H ou metila, ou R_{12} e R_{13} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel pirrolidina.

Definições gerais:

[00184] Termos não especificamente definidos aqui devem ser fornecidos os significados que seriam fornecidos a eles por alguém versado na técnica em vista da descrição e do contexto. Como usado na especificação, entretanto, a menos que especificado ao contrário, os seguintes termos têm o significado indicado e as seguintes convenções são aderidas a eles.

[00185] Nos grupos, radicais, ou porções definidos abaixo, o número de átomos de carbono é frequentemente especificado precedendo o grupo. Por exemplo, (C1-C6)alquila significa um grupo alquila ou radical tendo 1 a 6 átomos de carbono. Em geral, para grupos compreendendo dois ou mais subgrupos, o último subgrupo nomeado é o ponto de ligação de radical. Por exemplo, o substituinte "aril(C1-C3)alquila" significa um grupo arila que é ligado a um grupo (C1-C3)alquila, o último dos quais é ligado ao núcleo ou ao grupo ao qual o substituinte é ligado.

[00186] Quando um composto da presente invenção é representado em forma de um nome químico e como uma fórmula, no caso de qualquer discrepância, a fórmula deve prevalecer.

[00187] Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterocíclica, R_1 , R_2 etc.) ocorre mais do que uma vez em um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de qualquer outra ocorrência.

[00188] "Alquila" significa um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificado alifático saturado tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "(C1-C6)alquila" significa um radical tendo de 1 a 6 átomos de carbono em uma disposição linear ou ramificada. "(C1-C6)alquila" inclui metila, etila, propila, butila, pentila, e hexila.

[00189] "Alquenila" significa radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificado contendo pelo menos uma ligação dupla e tendo o número especificado de átomos de carbono. Alquenila pode ser mono ou poli-insaturada, e pode existir na configuração E ou Z. Por exemplo, "(C2-C6)alquenila" significa um radical tendo de 2 a 6 átomos de carbono em uma disposição linear ou ramificada.

[00190] "Alquinila" significa radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificado contendo pelo menos uma ligação tripla e tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "(C2-C6)alquinila" significa um radical tendo de 2 a 6 átomos de carbono em uma disposição linear ou ramificada.

[00191] "Cicloalquila" significa um radical hidrocarboneto cíclico alifático saturado tendo o número especificado de átomos de carbono. Ele pode ser monocíclico, bicíclico, policíclico (por exemplo, tricíclico), fundido, em ponte, ou espiro. Por exemplo, (C3-C8)cicloalquila monocíclica significa um radical tendo de 3 a 8 átomos de carbono dispostos em um anel monocíclico. (C3-C8)Cicloalquila monocíclica inclui, porém não é limitada a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octano.

[00192] Sistemas de anel monocíclicos têm uma única estrutura de anel. Eles incluem anéis hidrocarboneto cíclicos alifáticos saturados ou insaturados ou anel hidrocarboneto aromático tendo o número especificado de átomos de carbono. O sistema de anel monocíclico pode opcionalmente conter 1 a 3 heteroátomos na estrutura de anel e cada

heteroátomo é independentemente selecionado do grupo que consiste em O, N e S. Quando o heteroátomo é um átomo de nitrogênio de anel conectado a outros átomos de anel apenas por ligações simples, ele pode ser substituído. Substituintes exemplares, a menos que de outro modo indicado, incluem -H, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila (preferivelmente, -H, (C1-C6)alquila, halo(C1-C6)alquila ou (C1-C3)alquilcarbonila), cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi, alcóxi, haloalquila, alquila, etc. Quando o heteroátomo é S, ele pode ser opcionalmente mono- ou dioxigenado (isto é, -S(O)- ou -S(O)₂-). Exemplos de sistema de anel monocíclico incluem, porém não são limitados a, cicloalquilas monocíclicas (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octano), cicloalquilas parcialmente insaturadas; heterocicloalquilas monocíclicas (por exemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexa-hidropirimidina, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, oxepano, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina 1,1-dióxido, tetra-hidro-2H-1,2-tiazina, tetra-hidro-2H-1,2-tiazina 1,1-dióxido, e isotiazolidina 1,1-dióxido, tetra-hidrotiofeno 1-óxido, tetra-hidrotiofeno 1,1-dióxido, tiomorfolina 1-óxido, tiomorfolina 1,1-dióxido, tetra-hidro-2H-1,2-tiazina 1,1-dióxido, e isotiazolidina 1,1-dióxido, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, piperazin-2-ona, e morfolin-2-ona); arilas monocíclicas (por exemplo, fenila) e heteroarilas monocíclicas (ver descrições abaixo).

[00193] Sistemas de anel bicíclicos têm dois anéis que têm pelo menos um átomo de anel em comum. Sistemas de anel bicíclicos incluem sistemas de anel fundidos, em ponte e espiro. Os dois anéis podem ambos ser alifáticos (por exemplo, cicloalquila ou cicloheteroalquila), ambos ser aromáticos (por exemplo, arila ou heteroari-

la), ou uma combinação dos mesmos. Os sistemas de anel bicíclicos podem opcionalmente conter 1 a 3 heteroátomos na estrutura de anel e cada heteroátomo é independentemente selecionado do grupo que consiste em O, N e S. Quando o heteroátomo é um átomo de nitrogênio de anel conectado a outros átomos de anel apenas por ligações simples, ele pode ser substituído. Substituintes exemplares, a menos que de outro modo indicado, incluem H, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila (preferivelmente, -H, (C1-C6)alquila, halo(C1-C6)alquila ou (C1-C3)alquilcarbonila), cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi, alcóxi, haloalquila, alquila, etc. Quando o heteroátomo é S, ele pode ser opcionalmente mono- ou dioxigenado (isto é, -S(O)- ou -S(O)₂-).

[00194] Um sistema de anel bicíclico fundido tem dois anéis que têm dois átomos de anel adjacentes em comum. Os dois anéis podem ambos ser alifáticos (por exemplo, cicloalquila ou ciclo-heteroalquila), ambos ser aromáticos (por exemplo, arila ou heteroarila), ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, o primeiro anel pode ser cicloalquila monocíclica ou ciclo-heteroalquila monocíclica, e o segundo anel pode ser uma cicloalquila, carbociclo parcialmente insaturado, arila, heteroarila ou uma ciclo-heteroalquila monocíclica. Por exemplo, o segundo anel pode ser uma (C3-C6)cicloalquila, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Alternativamente, o segundo anel pode ser um anel arila, por exemplo, fenila. Exemplos de sistemas de anel bicíclicos fundidos incluem, porém não limitados a, 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo[7]anuleno, 2,3-di-hidro-1H-indeno, octaidro-1H-indeno, tetra-hidronaftleno, deca-hidronaftleno, indolina, isoindolina, 2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-di-hidrobenzo[d]oxazol, 2,3-di-hidrobenzo[d]tiazol, octaidrobenzo[d]oxazol, octaidro-1H-benzo[d]imidazol, octaidrobenzo[d]tiazol, octaidrociclopenta[c]pirrol, 3-

azabíciclo[3.1.0]hexano, 3-azabíciclo[3.2.0] heptano, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina e 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina e 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepina.

[00195] Um sistema de anel bicíclico espiro tem dois anéis que têm apenas um átomo de anel em comum. Os dois anéis podem ambos ser alifáticos (por exemplo, cicloalquila ou ciclo-heteroalquila). Por exemplo, o primeiro anel pode ser uma cicloalquila monocíclica ou uma ciclo-heteroalquila monocíclica e o segundo anel pode ser uma cicloalquila, carbociclo parcialmente insaturado, ou uma ciclo-heteroalquila monocíclica. Exemplos de sistema de anel bicíclico espiro incluem, porém não são limitados a, espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[3.3]heptano, espiro[2.4]heptano, espiro[3.4]octano, espiro[2.5]octano, azaspiro[4.4]nonano, 7-azaspiro[4.4]nonano, azaspiro[4.5] decano, 8-azaspiro[4.5]decano, azaspiro[5.5]undecano, 3-azaspiro[5.5] undecano e 3,9-diazaspiro[5.5]undecano.

[00196] Um sistema de anel bicíclico em ponte tem dois anéis que têm três ou mais átomos de anel adjacentes em comum. Por exemplo, o primeiro anel pode ser uma cicloalquila monocíclica ou uma ciclo-heteroalquila monocíclica e o outro anel é uma cicloalquila, carbociclo parcialmente insaturado, ou uma ciclo-heteroalquila monocíclica. Exemplos de sistema de anel bicíclico em ponte incluem, porém não são limitados a, biciclo[1.1.0]butano, biciclo[1.2.0]pentano, biciclo[2.2.0]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[3.3.0] octano, biciclo[4.2.0]octano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.3.2] decano biciclo[3.3.3]undecano, azabíciclo[3.3.1]nonano, 3-azabíciclo[3.3.1] nonano, azabíciclo[3.2.1]octano, 3-azabíciclo[3.2.1]octano, 6-azabíciclo[3.2.1] octano e azabíciclo[2.2.2]octano, 2-azabíciclo[2.2.2]octano e 2-oxabíciclo [2.2.2]octano.

[00197] Sistemas de anel policíclicos têm mais do que dois anéis (por exemplo, três anéis resultando em um sistema de anel tricíclico) e anéis adjacentes tendo pelo menos um átomo de anel em comum. Sistemas de anel policíclicos incluem sistemas de anel fundidos, em ponte e espiro. Um sistema de anel policíclico fundido tem pelo menos dois anéis que têm dois átomos de anel adjacentes em comum. Um sistema de anel policíclico espiro tem pelo menos dois anéis que têm apenas um átomo de anel em comum. Um sistema de anel policíclico em ponte tem pelo menos dois anéis que têm três ou mais átomos de anel adjacentes em comum. Exemplos de sistema de anel policíclico incluem, porém não limitados a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (noradaman-tano) e triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano) e 2,3-di-hidro-1H-fenaleno.

[00198] "Heterociclo" significa um sistema de anel mono- ou policíclico saturado, insaturado, ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S. Quando o heteroátomo é N, a menos que de outro modo indicado, ele pode ser substituído. Substituintes exemplares incluem H, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila (preferivelmente, -H, (C1-C6)alquila, halo(C1-C6)alquila ou (C1-C3)alquilcarbonila), cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi, alcóxi, haloalquila, alquila, etc. Quando o heteroátomo é S, a menos que de outro modo indicado, ele pode ser opcionalmente mono- ou dioxigenado (isto é, -S(O)- ou -S(O)₂-). Um heterociclo pode ser um anel heteroarila ou anel heterocicloalquila.

[00199] "Ciclo-heteroalquila" ou "heterocicloalquila" significa um radical de anel de 4 a 12 membros saturado ou parcialmente saturado tendo o número especificado de átomos de anel de carbono. A ciclo-heteroalquila ou heterocicloalquila contém 1 a 4 heteroátomos de anel, que podem ser iguais ou diferentes, selecionados de N, O ou S. O anel

ciclo-heteroalquila ou heterocicloalquila opcionalmente contém uma ou mais ligação duplas. Ele pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, em ponte, ou espiro. Por exemplo, (C3-C9)heterocicloalquila significa um radical de anel contendo 3 a 9 átomos de anel de carbono. O termo "ciclo-heteroalquila" ou "heterocicloalquila" é pretendido incluir todas as possíveis formas isoméricas. Quando o heteroátomo é um átomo de nitrogênio de anel conectado a outros átomos de anel apenas por ligações simples, ele pode ser substituído. Substituintes exemplares, a menos que de outro modo indicado, incluem H, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila (preferivelmente, -H, (C1-C6)alquila, halo(C1-C6)alquila ou (C1-C3)alquilcarbonila), cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi, alcóxi, haloalquila, alquila, etc. Quando o heteroátomo é S, ele pode ser opcionalmente mono- ou dioxigenado (isto é, -S(O)- ou -S(O)₂-).

[00200] Haloalquila e halocicloalquila incluem grupos mono, poli, e perhaloalquila onde os halogênios são independentemente selecionados de flúor, cloro e bromo.

[00201] "Heteroarila", "grupo heteroarila", "anel heteroarila", "heteroaromático", "grupo heteroaromático" e "anel heteroaromático" são usados alternadamente aqui. "Heteroarila" significa um radical de anel monocíclico ou policíclico heteroaromático monovalente. Anéis heteroarila monocíclicos são anéis heterocíclicos aromáticos de 5 e 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e incluem, porém não são limitados a furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol 1-óxido, 1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridina-N-óxido, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, e tetrazol. Anéis heteroarila bicíclicos são sistemas de anel fundidos biciclo[4.4.0]

e biciclo[4.3.0] contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e incluem indolizina, indol, isoindol, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, e pteridina. "Alcóxi" significa um radical alquila ligado através de um átomo de ligação de oxigênio. "(C1-C4)-alcóxi" inclui metóxi, etóxi, propóxi, e butóxi.

[00202] "Aromático", "grupo aromático", "anel aromático", "arila", "grupo arila" e "anel arila" são usados alternáveis aqui.

[00203] "Arila" significa um sistema de anel hidrocarboneto monocíclico ou policíclico aromático. Sistemas arila incluem, porém limitados a, fenila, naftalenila, fluorenila, indenila, azulenila, e antracenila.

[00204] "Hetero" refere-se à substituição de pelo menos um membro de átomo de carbono em um sistema de anel com pelo menos um heteroátomo selecionado de N, S, e o. Um anel hetero pode ter 1, 2, 3, ou 4 membros de átomo de carbono substituídos por um heteroátomo.

[00205] "Halogênio" usado aqui refere-se a flúor, cloro, bromo, ou iodo.

[00206] "Carbociclo" significa anel hidrocarboneto cíclico alifático saturado ou insaturado de 3 a 14 membros.

[00207] "Cicloalceno" significa um radical hidrocarboneto cíclico alifático não aromático e insaturado tendo o número especificado de átomos de carbono. Ele pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, em ponte, ou espiro. Desse modo, (C3-C8)cicloalceno significa um radical tendo de 3 a 8 átomos de carbono dispostos em um anel. (C3-C8)cicloalceno inclui ciclobuteno, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e ciclo-octeno.

[00208] Os compostos da invenção podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso em medicamentos, os sais dos compostos da invenção referem-se a "sais farmaceuti-

camente aceitáveis" não tóxicos. A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, e comensurados com uma relação benefício/risco razoável.

[00209] Como usado aqui, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos descritos em que um composto origem é modificado fazendo-se sais de ácido ou base do mesmo. Formas de sal farmaceuticamente aceitável incluem sais ácidos/aniônicos ou básicos/catiônicos farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não são limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais de álcali ou orgânico de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares.

[00210] Por exemplo, tais sais incluem, os sais acetato, ascorbato, benzenossulfonato, benzoato, bezilato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, etano dissulfonato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, hidroximaleato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanossulfonato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fenilacetato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamida, sulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, amônio, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina e procaína. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com cátions de me-

tais como alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e similares. (também ver Pharmaceutical Salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

[00211] Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto origem que contém uma porção básica ou acídica por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação das formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade suficiente da base ou ácido apropriado em água ou em um diluente orgânico como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila, ou uma mistura dos mesmos.

[00212] Sais de outros ácidos que não aqueles mencionados acima que por exemplo são úteis para purificação ou isolamento dos compostos da presente invenção (por exemplo, sais de acetato de trifluoro) também compreendem uma parte da invenção.

[00213] Os compostos da invenção podem ser preparados como isômeros individuais por síntese específica de isômero ou resolvidos de uma mistura isomérica. Técnicas de resolução convencionais incluem formação do sal de uma base livre de cada isômero de um par isomérico usando um ácido oticamente ativo (seguido por cristalização fracional e regeneração da base livre), formação do sal da forma ácida de cada isômero de um par isomérico usando uma amina oticamente ativa (seguido por cristalização fracional e regeneração do ácido livre), formação de um éster ou amida de cada dos isômeros de um par isomérico usando um ácido, amina ou álcool oticamente puro (seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral), ou resolução de uma mistura isomérica de um material de partida ou um produto final usando vários métodos cromatográficos bem conhecidos.

[00214] Quando a estereoquímica de um composto descrito é nomeada ou representada por estrutura, o estereoisômero nomeado ou

representado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% por peso puro relativo aos outros estereoisômeros. Quando um único enantiômero é nomeado ou representado por estrutura, o enantiômero representado ou nomeado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% por peso opticamente puro. Pureza ótica percentual por peso é a relação do peso do enantiômero sobre o peso do enantiômero mais o peso de seu isômero ótico.

[00215] Quando um composto descrito é nomeado ou representado por estrutura sem indicar a estereoquímica, e o composto tem pelo menos um centro quiral, deve ser entendido que o nome ou estrutura abrange um enantiômero do composto livre do isômero ótico correspondente, uma mistura racêmica do composto e misturas enriquecidas em um enantiômero relativo a seu isômero ótico correspondente.

[00216] Quando um composto descrito é nomeado ou representado por estrutura sem indicar a estereoquímica e tem pelo menos dois centros quirais, deve ser entendido que o nome ou estrutura abrange um diastereômero livre de outros diastereômeros, um par de diastereômeros livres de outros pares diastereoméricos, misturas de diastereômeros, misturas de pares diastereoméricos, misturas de diastereômeros em que um diastereômero é enriquecido relativo aos outros diastereômero(s) e misturas de pares diastereoméricos em que um par diastereomérico é enriquecido relativo aos outros pares diastereoméricos.

[00217] Quando compostos têm um ou mais estereocentros e são representados com estereoquímica particular para pelo menos um estereocentro, a presente invenção também inclui compostos que têm a estereoquímica oposta aos estereocentro(s) correspondentes e compostos que não têm nenhuma estereoquímica específica aos estereocentro(s) correspondentes.

[00218] Os compostos descritos da invenção são inibidores de BA-CE para tratar, prevenir ou melhorar distúrbios ou doenças caracteri-

zados por depósitos β -Amiloides ou níveis β -amiloide elevados em um indivíduo. A presente invenção também fornece um método para o tratamento de um distúrbio relacionado a ou associado com atividade de BACE excessiva em um paciente em necessidade do mesmo que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto descrito ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção também fornece métodos para inibir a atividade de BACE em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar a um indivíduo e/ou contatar um receptor do mesmo com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto descrito ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção também fornece métodos de melhorar depósitos β -Amiloides em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto descrito ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00219] Como tal, os inibidores de BACE descritos podem ser usados para tratar distúrbios neurodegenerativos, distúrbios caracterizados por declínio cognitivo, comprometimento cognitivo, demência e doenças caracterizadas por produção de depósitos β -Amiloides ou emaranhados neurofibrilares.

[00220] Doenças ou distúrbios exemplares que podem ser tratados pelos inibidores de BACE descritos incluem doença de Alzheimer, Trissomia 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D), demência senil, angiopatia amiloide cerebral, demência degenerativa, demências de origem vascular e degenerativa mista, demência associada com doença de Parkinson, demência associada com paralisia supranuclear progressiva e demência associada com degeneração basal cortical, tipo corpo de Lewy difuso de doença de Alzheimer e glaucoma.

[00221] Consequentemente, a presente invenção refere-se a um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um medicamento.

[00222] Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a métodos para o tratamento ou prevenção de doenças e condições mencionadas acima, cujo método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00223] A invenção inclui um método terapêutico para tratar ou melhorar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou quaisquer outras fórmulas da invenção descritas aqui, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo ou composição do mesmo.

[00224] Métodos de administração incluem administrar uma quantidade eficaz (isto é, uma quantidade eficaz) de um composto ou composição da invenção em momentos diferentes durante o curso da terapia ou concomitantemente em uma forma de combinação. Os métodos da invenção incluem todos regimes de tratamento terapêutico conhecidos.

[00225] Como usado aqui, o termo "indivíduo" e "paciente" pode ser usado alternadamente, e significa um mamífero em necessidade de tratamento, por exemplo, animais de companhia (por exemplo, cães, gatos, e similares), animais de fazenda (por exemplo, vacas, porcos, cavalos, ovelha, cabras e similares) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, cobaias e similares). Tipicamente, o indivíduo é um humano em necessidade de tratamento.

[00226] Como usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" refere-se à obtenção do efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado. O efeito

pode ser profilático ou terapêutico, que inclui alcançar, parcialmente ou substancialmente, um ou mais dos seguintes resultados: parcialmente ou totalmente reduzir a extensão da doença, distúrbio ou síndrome; melhorar ou aperfeiçoar um sintoma clínico ou indicador associado com o distúrbio; retardar, inibir ou diminuir a probabilidade da progressão da doença, distúrbio ou síndrome; ou parcialmente ou totalmente retardar, inibir ou reduzir a probabilidade do início ou desenvolvimento de doença, distúrbio ou síndrome.

[00227] "Quantidade eficaz" significa aquela quantidade de agente de composto ativo que evoca a resposta biológica desejada em um indivíduo. Tal resposta inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado. A quantidade eficaz de um composto da invenção em um tal método terapêutico é de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1000 mg/kg/dia, de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00228] "Veículo farmacêuticamente aceitável" significa compostos e composições que são de pureza e qualidade suficientes para uso na formulação de uma composição da invenção e que, quando apropriadamente administrados a um animal ou humano, não produzem uma reação adversa.

[00229] Em uma modalidade, a presente invenção inclui terapia de combinação para tratar ou melhorar uma doença ou um distúrbio descrito aqui. A terapia de combinação compreende administrar uma combinação de pelo menos um composto representado pela fórmula estrutural (A), (I) ou (I') com outro composto selecionado do grupo de, por exemplo, inibidores de gama-secretase; inibidores de agregação amiloide (por exemplo, ELND-005); substâncias modificadoras de doença e/ou neuroprotetoras de ação direta ou indireta; antioxidantes (por exemplo, vitamina E ou ginkgolida); substâncias anti-inflamatórias (por exemplo, inibidores de Cox, NSAIDs adicionalmente ou exclusivamente tendo propriedades de redução de Abeta); inibidores de

HMG-CoA redutase (estatinas); inibidores de acetilcolinesterase (por exemplo, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina; tacrina); antagonistas de receptor NMDA (por exemplo, memantina); agonistas de receptor AMPA; moduladores positivos de receptor AMPA, AMPcinas, inibidores de recaptção de receptor de monoamina, substâncias que modulam a concentração ou liberação de neurotransmissores; substâncias que induzem a secreção de hormônio de crescimento (por exemplo, mesilato de ibutamoreno e capromorelina); antagonistas ou agonistas inversos de receptor CB-1; antibióticos (por exemplo, minociclina ou rifampicina); inibidores de PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, agonistas inversos de receptor GABAA, antagonistas de receptor GABAA, agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos de receptor nicotínico, agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos de receptor alfa4beta2 nicotínico, agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos de receptor alfa7 nicotínico; antagonistas de histamina H3, agonistas ou agonistas parciais de 5 HT-4, antagonistas de 5HT-6, antagonistas de alfa2-adrenorreceptor, antagonistas de cálcio, agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos de receptor muscarínico M1, antagonistas de receptor muscarínico M2, antagonistas de receptor muscarínico M4, moduladores positivos de receptor 5 de glutamato metabotrópico, antidepressivos, tais como citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e trazodona; ansiolíticos, tais como lorazepam e oxazepam; antipsicóticos, tais como aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, e outras substâncias que modulam receptores ou enzimas de uma maneira a fim de que a eficácia e/ou segurança dos compostos de acordo com a invenção seja aumentada e/ou efeitos colaterais indesejáveis sejam reduzidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser usados em combinação com imunoterapias (por exemplo, imunização ativa com Abeta ou par-

tes do mesmo ou imunização passiva com anticorpos ou nanocorpos anti-Abeta humanizados) para o tratamento das doenças e condições mencionadas acima.

[00230] Terapia de combinação inclui coadministração do composto da invenção e o referido outro agente, administração sequencial do composto e o outro agente, administração de uma composição contendo o composto e o outro agente, ou administração simultânea de composições separadas contendo o composto e o outro agente.

[00231] Preparações adequadas para administração dos compostos de fórmula serão evidentes para aqueles versados na técnica e incluem por exemplo comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios, lozangos, trociscos, soluções, xaropes, elixires, sachês, injetáveis, inalativos e pós etc. O conteúdo do(s) composto(s) farmacologicamente ativo(s) deve ser na faixa de 0,005 a 10% peso-% da composição como um todo.

[00232] A forma de dosagem contendo a composição da invenção contém uma quantidade eficaz do ingrediente ativo necessária para fornecer um efeito terapêutico. A composição pode conter de cerca de 5.000 mg a cerca de 0,5 mg (preferivelmente, de cerca de 1.000 mg a cerca de 0,5 mg) de um composto da invenção ou forma de sal do mesmo e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado.

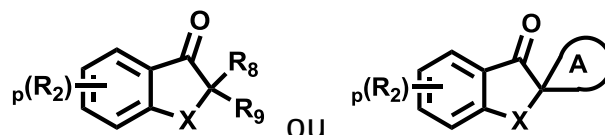
[00233] Comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, misturando-se um ou mais compostos de acordo com a fórmula I com excipientes conhecidos, por exemplo, diluentes inertes, veículos, desintegrantes, adjuvantes, tensoativos, aglutinantes e/ou lubrificantes. Os comprimidos podem também consistir em várias camadas.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

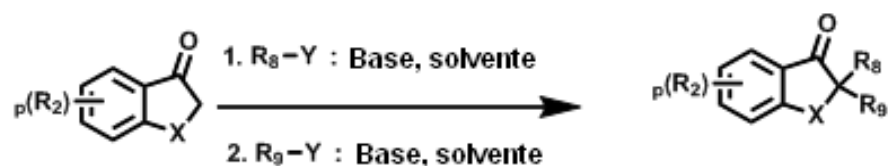
[00234] Os compostos da presente invenção podem ser facilmente preparados de acordo com os seguintes esquemas de reação e exem-

plos, ou modificações dos mesmos, usando materiais de partida facilmente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Muitas das reações podem também ser realizadas sob condições de micro-ondas ou usando aquecimento convencional ou utilizando outras tecnologias tais como reagentes/recuperadores de fase sólida ou química de fluxo. Nestas reações, é também possível fazer uso de variantes que são por si próprias conhecidas por aqueles versados nesta técnica, porém não são mencionadas em maiores detalhes. Além disso, outros métodos para preparar compostos da invenção serão facilmente evidentes por uma pessoa versada na técnica em vista dos seguintes esquemas de reação e exemplos. A menos que de outro modo indicado, todas variáveis são como definidas abaixo. As abreviações usadas nestes detalhes experimentais são listadas abaixo e algumas adicionais devem ser conhecidas por uma pessoa versada na técnica de síntese. Além disso, alguém pode referir-se às seguintes referências para métodos adequados de síntese como descrito em March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1985 ou Greene e Wuts Protective Groups in Organic Synthesis 2ª edição, John Wiley & Sons 1991 e como em Richard Larock, Comprehensive organic Transformations, 4ª edição, VCH publishers Inc, 1989.

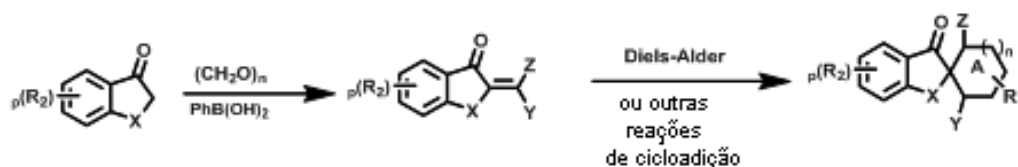
Esquema 1: Síntese do intermediário chave A



[00235] O intermediário mostrado acima pode ser sintetizado pelos seguintes métodos ou por quaisquer outros métodos não detalhados aqui por qualquer pessoa que é bem versada na técnica de síntese.

Método 1Método 1.

[00236] Iniciando com a cetona apropriada alguém pode sequencialmente alquilar com haletos, triflatos e mesilatos de alquila utilizando bases tais como LDA, NaH em vários solventes tais como THF, DME, etc em temperaturas variando de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cada alquilação pode ser realizada em um modelo sequencial com cada intermediário sendo isolado e purificado ou em um pote em um modelo etapa a etapa. No evento o produto final das reações acima produz um substituinte do grupo alquila tal como uma olefina, sulfona, ciano, etc, eles podem ser também manipulados por ciclização de Dieckman, RCM ou outra reação conhecida tal como cicloadição, substituição nucleofílica etc. para produzir intermediários espirocíclicos altamente funcionalizados.

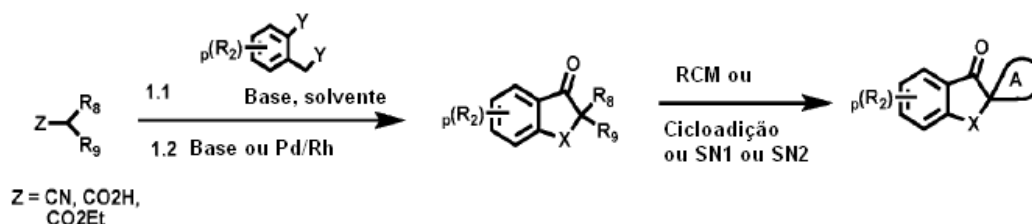
Método 2

[00237] Método 2 representa um método específico para a síntese de compostos espirocíclicos através da reação Diels Alder ou através de outra reação de cicloadição tal como cicloadição 1,3-dipolar. A primeira etapa envolve a condensação de cetona com formaldeído, aldeídos e cetonas na presença de qualquer ácido prótico ou ácido borônico em solventes tal como benzeno ou tolueno em temperaturas variando da temperatura ambiente a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. O intermediário dienófilo (ou enona) em seguida pode ser reagido com vários dienos utilizando a

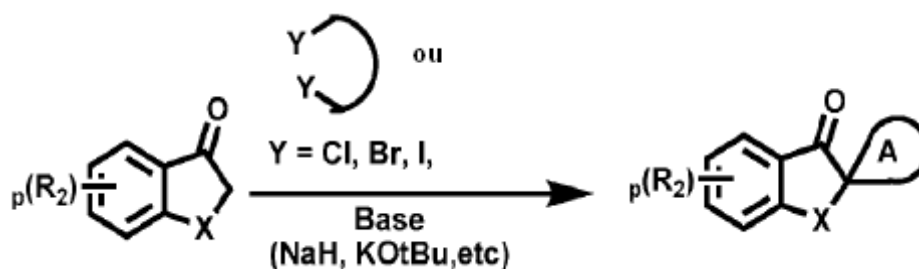
reação Diels-Alder. Esta reação pode ser realizada pura ou na presença de solventes não próticos tal como benzeno, THF em um tubo selado na temperatura 30-220 °C. Além disso, alguém pode utilizar ácidos Lewis ou quaisquer outros agentes que podem assistir na reação para produzir enantiômeros puros ou diastereômeros. O produto ciclo-hexila espirocíclica resultante pode opcionalmente conter um ou mais substituinte alquila/arila ou grupos funcionais tal como uma cetona aldeído, ciano etc. Estes grupos funcionais podem ser também elaborados por transformações de grupo funcional conhecidas. Por exemplo, a reação do dienófilo com o dieno Danishefsky em solventes em refluxo tal como benzeno ou tolueno sob atmosfera de nitrogênio produz espirociclo-hexanona. A espirociclo-hexanona pode ser também elaborada por reações tal como redução com hidretos como NaBH₄, LAH, DiBAL etc. para produzir um álcool. Este álcool pode ser também alquilado com vários grupos alquila empregando-se base tal como NaH ou LiHMDS em solventes tais como DMF, THF etc. em temperatura ambiente para produzir alquil éteres espirocíclicos. O álcool pode também ser reagido com aril/heteroarilhaletos na presença de catalisador de paládio ou cobre juntamente com bases apropriadas tal como Cs₂CO₃ para produzir aril éteres.

[00238] Alternativamente o grupo funcional cetona pode ser também modificado por procedimentos conhecidos na literatura para produzir heterociclos ou outros sistemas de anel bicíclicos. Além disso, o intermediário dienófilo pode também ser reagido com 1,3 dietos para produzir carbociclos ou heterociclos espirocíclicos de 5 membros. A utilidade desta reação de cicloadição é bem documentada na literatura e é exemplificada nestas referências: *Synthesis of heterocycles via cycloadditions*, Volume 1 por Alfred Hassner, *Topic in heterocyclic chemistry* volume 12, 1^a edição, springer, 2008 e Cycloaddition reactions in organic synthesis; Kobayashi e Jørgensen, 1^a edição, Wiley-

VCH, 2002

Método 3

[00239] No método 3, iniciando com os derivados de alquila ou cicloalquila ou heterocicloalquila contendo grupos de retirada de elétrons tais como ciano ou ésteres, os grupos alquila/cicloalquila/heterocicloalquila podem ser alquilados com brometos ou cloretos de orto-halo benzila opcionalmente substituídos utilizando base tal como LDA, NaH, ou LiHMDS em solventes tais como benzeno, THF etc. em temperaturas variando de -78 °C a 80 °C. O intermediário alquilado pode ser isolado e também submetido à base tal como n-BuLi ou LDA em solventes apróticos tais como THF, Hexano etc. para executar ciclização de anel voltada para o intermediário final A. Alternativamente alguém pode também utilizar química baseada em metal de transição tal como Pd/Cu ou Rh contendo agentes quelantes tais como derivados de fosfina ou aminas em solventes tais como DMF, DMA, THF e tolueno na presença de base (TEA, ou K₂CO₃) em temperaturas variando da temperatura ambiente a 80 °C. No evento onde o produto final das reações acima produz o substituinte do grupo alquila tais como olefinas ou sulfonas, ciano etc, eles podem ser também manipulados por ciclização de Dieckman, RCM ou outras reações conhecidas tais como cicloadição, substituição nucleofílica etc para produzir intermediários espirocíclicos altamente funcionalizados.

Método 4

[00240] Método 4 representa uma reação de um pote voltada para a síntese do intermediário cetona espirocíclico A. Iniciando com cetona apropriada alguém pode utilizar química de alquilação de haleto/triflatos ou mesilatos de bis alquila internamente ligados na presença de base tal como LDA, LiHMDS e em solventes apróticos tais como THF, dioxano, éter etc. em temperatura variando de 0 °C a 80 °C para produzir o intermediário espirocíclico A.

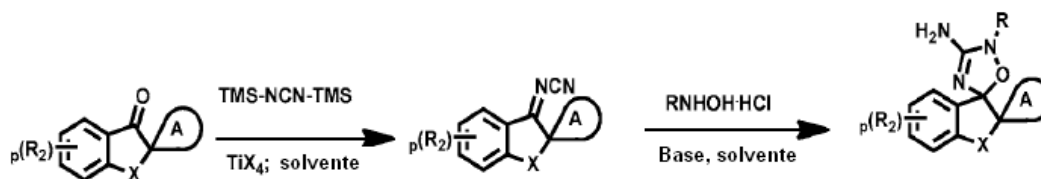
[00241] Alternativamente cetonas podem ser reagidas com acrilatos na presença de base tal como KOtBu e solventes tal como terc-butanol com descarboxilação subsequente de β-ceto éster para produzir o intermediário cetona espirocíclico A.

Esquema 2: Síntese de aminas heterocíclicas monocíclicas

[00242] O intermediário cetona A pode ser também funcionalizado e ciclizado para produzir vários heterociclos monocíclicos como descrito em "Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds" por Katritzky e Rees, Wiley e sons, 3^a edição 1991, ou como descrito em Heterocyclic Chemistry by Joule Keith Mills, 5^a edição por Wiley. Alternativamente os métodos delineados em WO 2008/103351 podem também ser utilizados na síntese de vários heterociclos monocíclicos. Exemplos representativos de alguns heterociclos amino monocíclicos são mostrados abaixo.

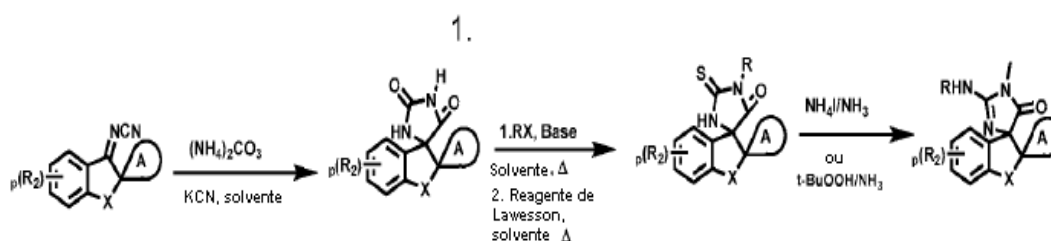
Esquema 2a: Síntese de heterociclo 2,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol-3-

amina.



[00243] O intermediário cetona é condensado com bis trimetilsilil carbodimida na presença de ácidos Lewis tal como isopropóxido de titânio em solventes tal como DCM ou THF em temperatura ambiente para produzir o produto N-cianoimina. A imina é subsequentemente condensada com o derivado hidroxilamina na presença de base tal como metóxido de sódio em solvente prótico tal como metanol, t-Butanol etc. em temperatura ambiente para produzir o heterociclo 1,2,4-oxadiazol-3-amina desejado.

Esquema 2b. Síntese de 2-amino-1H-imidazol-5(4H)-ona

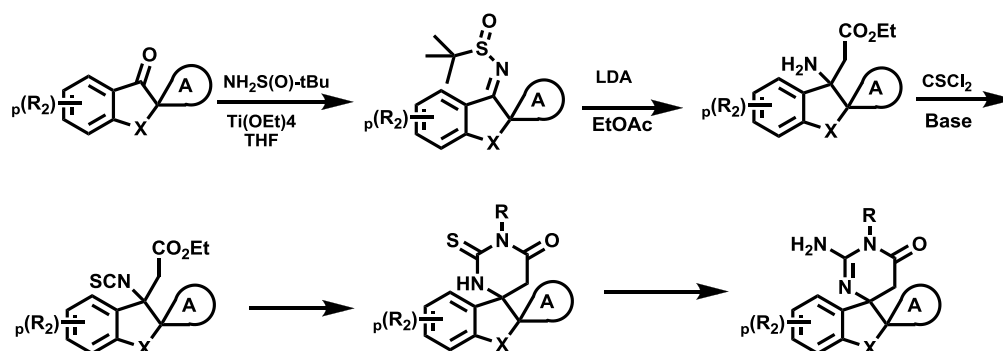


[00244] O intermediário N-ciano como descrito no esquema 2a é reagido com carbonato de amônio e KCN em mistura solvente prótica tal como etanol/água e aquecido para 50-150 °C em um tubo selado durante a noite. A hidantoína resultante pode ser alquilada com vários agentes alquilantes na presença de bases inorgânicas tal como Cs2CO3 ou K2CO3 ou bases orgânicas tal como TEA ou DBU em vários solventes tal como etanol, DMF ou dioxano em temperaturas variando da temperatura ambiente a 120 °C. O produto alquilado resultante é reagido com reagentes de tionação tal como reagente de Lawesson ou P2S5 em um solvente tal como THF, Dioxano, tolueno etc. em temperaturas variando de 50-150 °C. A tioimida é em seguida convertida em uma 2-amino imidazalinona por reação com hidroperóxido de

terc-butila na presença de amônia ou alquilaminas.

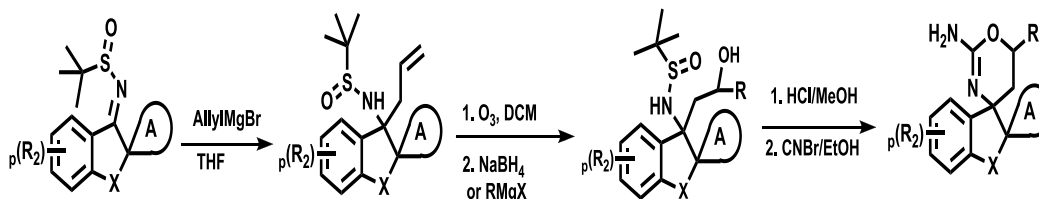
[00245] Alternativamente a síntese de 2-amino imidazolinona pode ser realizada a partir da hidantoína convertendo-a em uma tioimida, seguido por bis-alquilação das funções tioamida e imida em um procedimento de um pote. Um tal reagente bis-alquilado pode ser reagido com hidróxido de amônio e iodeto de amônio em vários solventes tais como DMF, etanol, dioxano etc. em temperaturas variando da temperatura ambiente a 150 °C em um tubo selado para produzir 2-amino-1H-imidazol-5(4H)-ona. Procedimento similar pode também ser empregado iniciando com o intermediário cetona A.

Esquema 2c. Síntese de 2-amino-5,6-di-hidropirimidin-4(3H)-ona



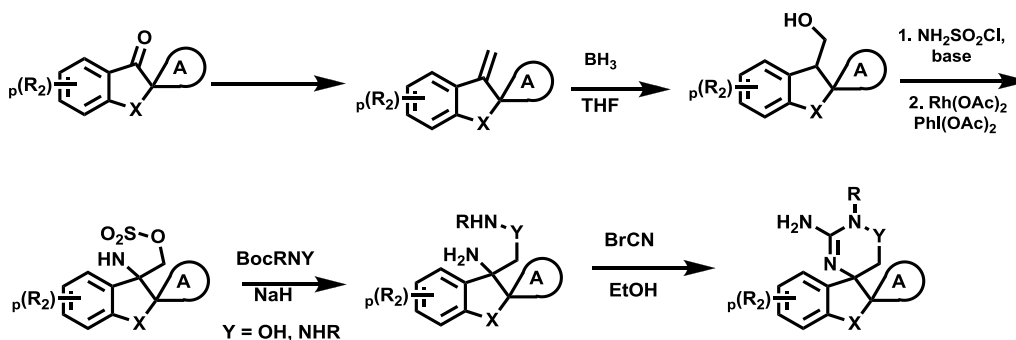
[00246] O intermediário cetona A pode ser condensado com t-butil sulfonilamina ou qualquer outra amina tal como a-metilbenzilamina sob condições de desidratação como exemplificado pelo uso de reagentes de alcóxido de titânio ou sob um aparato Dean Stark. A imina é reagida com vários nucleófilos como ilustrado por etilacetato litiado. A desproteção de t-butil sulfonamida é alcançada por reação com ácidos tal como HCl em solventes próticos tal como metanol etc. O produto intermediário amino éster é em seguida condensado com tiofosfênio ou seu reagente equivalente para converter o amino éster no éster de tioisocianato. A condensação do intermediário tioisocianato com várias aminas primárias/secundárias produziu tiodi-hidropirimidinona. A tiodi-hidropirimidinona pode ser convertida em 2-amino di-hidropirimidinona utilizando-se métodos como descrito no método 2b.

Esquema 2d. Síntese de 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-amina



[00247] O intermediário imina do exemplo acima pode também ser reagido com nucleófilos de carbono tal como brometo de alílmagnésio para produzir sulfonamida. A olefina é subsequentemente oxidada para aldeído por ozonólise ou qualquer um de seu protocolo equivalente. O álcool é obtido a partir da reação de aldeído com agentes redutores tal como boridreto de sódio ou utilizando reagentes Grignard para produzir álcoois primários ou secundários. O amino álcool resultante pode ser reagido com brometo de cianogênio em solventes próticos em temperatura ambiente para produzir os derivados 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-amina.

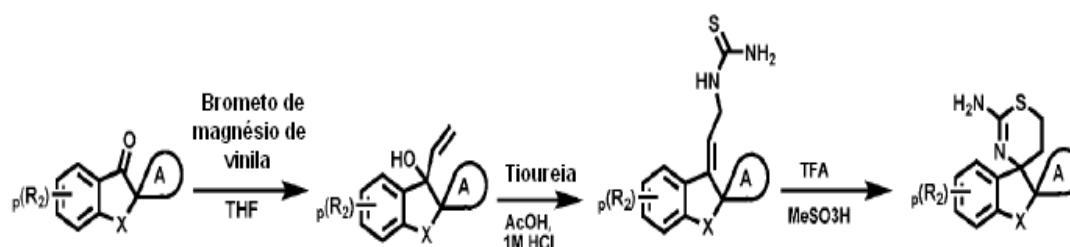
Esquema 2e. Síntese de 5,6-di-hidro-2H-1,2,4-oxadiazin-3-amina ou 1,2,5,6-tetra-hidro-1,2,4-triazin-3-amina



[00248] O intermediário cetona A pode ser convertido em uma olefina utilizando-se a reação de Wittig ou qualquer derivação da mesma ou por outros métodos da literatura conhecidos. A olefina é hidroborada com borano ou equivalente do mesmo em solventes apróticos tais como THF, DCM, diéter de etila etc. em temperatura ambiente. O álcool é condensado com cloreto de sulfamoíla na presença de base tal como NMM, TEA em solventes tal como DCM em temperatura ambiente. A ciclização do metilsulfamato pode ser afetada por catalisador de

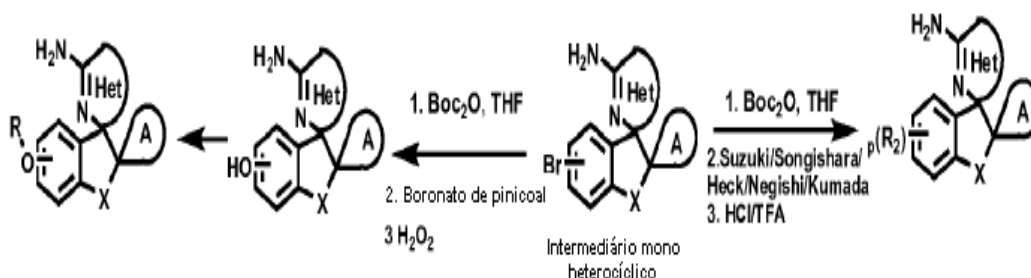
ródio na presença de agente oxidante tal como feniliodoacetato em solventes tais como tolueno, acetonitrila, diclorometano em temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente. O sulfamato cíclico é em seguida ativado voltado para ataque nucleofílico por reação com cloroformatos seguido por adição de um nucleófilo tal como alcóxido como ilustrado por hidroxil amina boc protegida-N-substituída. O grupo de proteção tal como carbamato de t-butila pode ser removido e o amino álcool resultante condensado com brometo de cianogênio em solventes tal como etanol para produzir os heterociclos 2,4-oxadiazin-3-amina ou 1,2,5,6-tetra-hidro-1,2,4-triazin-3-amina.

Esquema 2f. Síntese de 5,6-di-hidro-4H-1,3-tiazin-2-amina



[00249] O intermediário cetona A é reagido com um derivado de magnésio de vinila ou vinil lítio substituído em temperatura ambiente em solventes tais como THF, éter, tolueno ou em hexano para produzir um álcool vinílico. O álcool vinílico passa por substituição eletrofílica sob condições acídicas (tal como AcOH/1M HCl ou MeSO₃H) na presença de tiourea para produzir um derivado de tiourea viniloso. Este intermediário pode ser ciclizado para 1, 3 tiazina-2-amina quando exposto a condições acídicas fortes como em TFA/MeSO₃H em temperatura ambiente durante a noite.

Esquema 3. Elaboração do intermediário mono-heterocíclico

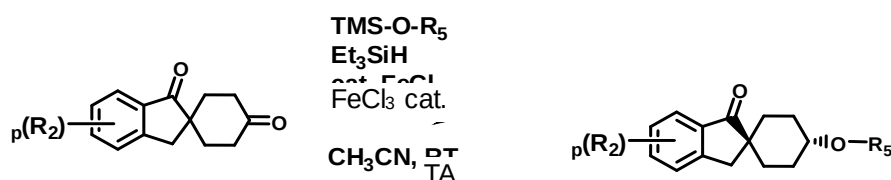


[00250] O intermediário mono-heterocíclico A contendo halogênios do anel benzeno pode ser também elaborado por transformações orgânicas conhecidas tais como acoplamentos de Suzuki de boronatos ou trifluorboratos ou com boronatos de pinacol usando vários catalisadores de paládio tal como $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)_3]$ ou $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ou qualquer tal catalisador similar na presença de bases inorgânicas tais como K_2CO_3 , CsCO_3 em variedade de solventes como solvente único ou como combinação compreendendo Tolueno, DMF, Etanol, água etc. em temperatura variando de 50-100 °C. Alguém pode utilizar acoplamento de Sonogashira mediado por cobre para introduzir substituintes de alquino na estrutura. Alternativamente alguém pode utilizar química de metal de transição adicional para introduzir alquino, alcenos, arilas, heterociclos e grupos funcionais adicionais. Várias de tais transformações químicas são exemplificadas nas seguintes referências: Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, por Beller e Bolm, 2ª Edição por Wiley-VCH, 2002 e em Modern Arylation Methods por Lutz Ackermann, 1ª edição, 2009.

[00251] Por exemplo, o heterociclo amino do intermediário bromo é protegido como seu derivado Boc utilizando anidrido Boc em solventes tais como THF, DCM em temperatura ambiente. Isto permite conversão do bromo para o derivado pinacolboronato correspondente como descrito na literatura. Oxidação de peróxido do pinacolboronato para produzir o álcool é em seguida uma opção disponível. O álcool pode ser também alquilado com vários haletos de alqui-

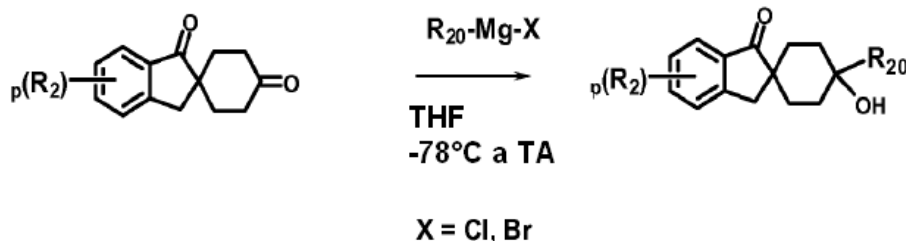
la/cicloalquila/heteroalquila na presença de bases tal como Cs_2CO_3 , KOtBu ou TEA em solventes tal como DMF ou dioxano. Além disso, o álcool pode ser arilado sob uma variedade de condições de acoplamento para produzir aril/heteroaril éteres. O grupo Boc é também desprotegido para produzir o composto final.

Esquema 4. Síntese do intermediário chave com o anel A sendo grupo ciclo-hexila substituído com $-\text{OR}_5$



[00252] Reagentes exemplares e condições de reação são descritos no Exemplo 410G.

Esquema 5. Síntese do intermediário chave com o anel A sendo grupo ciclo-hexila substituído com $-\text{OH}$



[00253] Reagentes adequados e condições de reação para reação de Grignard podem ser usados para a reação representada no esquema. Reagentes exemplares e condições de reação são descritos no Exemplo 410I.

[00254] Nos casos onde os intermediários sintéticos e produtos finais de fórmula (A), (I') ou (I) descritos abaixo contêm grupos funcionais potencialmente reativos, por exemplo grupos amino, hidróxi, tiol e ácido carboxílico, que podem interferir com a reação desejada, pode ser vantajoso empregar formas protegidas do intermediário. Métodos para a seleção, introdução e remoção subsequente de grupos de proteção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. (T.W.

Greene e P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999). Tais manipulações de grupo de proteção são assumidas na discussão abaixo e não habitualmente descritas explicitamente. Geralmente, reagentes nos esquemas de reação são usados em quantidades equimolares; entretanto, em certos casos, pode ser desejável usar um excesso de um reagente para conduzir uma reação à conclusão. Este é especialmente o caso quando o reagente em excesso pode ser facilmente removido por evaporação ou extração. Bases empregadas para neutralizar HCl em misturas reacionais são geralmente usadas em excesso leve a substancial (1,05 - 5 equivalentes).

<u>Abreviação</u>	<u>Significado</u>
AcCl	cloreto de acetila
ACN ou CH ₃ CN	acetonitrila
AlCl ₃	cloreto de alumínio
Ar	argônio
B ₂ H ₆	diborano
Boc	terc-butóxi carbonila ou t-butóxi carbonila
borax	borato de sódio
salmoura	NaCl aquoso saturado
CH	ciclo-hexano
CH ₂ N ₂	carbodiimida
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cézio
CuBr-SMe ₂	complexo de metilsulfeto de brometo cuproso
CuI	iodeto cuproso
d	dias
DCM ou CH ₂ Cl ₂	cloreto de metileno
DEA	dietilamina
DIBAL-H	hidreto de di-isobutilalumínio
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
Etl	iodeto de etila

<u>Abreviação</u>	<u>Significado</u>
Et	etila
Et ₂ O	éter de etila
EtOAc ou EA	acetato de etila
EtOH	etanol
Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	tetrafluoroborato de trietiloxônio
h h	hora
HCl	ácido clorídrico
H ₂ O	água
H ₂ O ₂	peróxido de hidrogênio
HCONH ₂	formamida
HMPA	triamida hexametilfosfórica
HOAc ou AcOH	ácido acético
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
HPLC-MS	cromatografia líquida de alto desempenho com detecção de massa
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
KCN	cianeto de potássio
LAH	LiAlH ₄ = hidreto de alumínio de lítio
Reagente de Lawesson	2,4-dissulfeto de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano
LC-MS	cromatografia líquida com detecção de massa
LDA	di-isopropilamida de lítio
min	minuto
MeOH	metanol
Mel	iodeto de metila
Me	metila
MeNHOH	Metil-hidroxilamina
MPLC	cromatografia líquida de pressão média
MTBA	ácido 4-(metiltio)benzoico
Me ₂ S	sulfeto de metila
NaOH	hidróxido de sódio

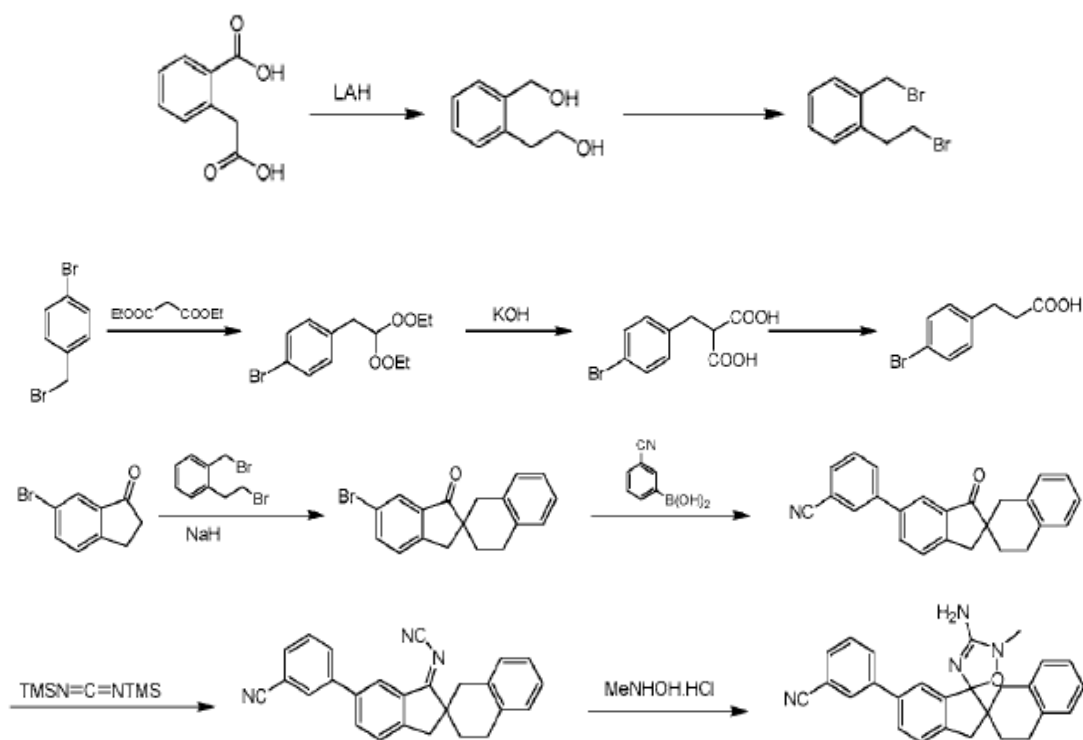
<u>Abreviação</u>	<u>Significado</u>
NaOMe	metóxido de sódio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
NHMDS	bis(trimetilasilil)amida de sódio
NH ₄ OH	hidróxido de amônio
(NH ₄) ₂ CO ₃	carbonato de amônio
NH ₄ I	iodeto de amônio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
NaH	hidreto de sódio
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II)
Pd(OH) ₂	hidróxido de paládio
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetracis(trifenilfosfina)paládio(0)
PrBr	brometo de propila
PBr ₃	tribrometo de fósforo
PCC	clorocromato de piridínio
PE	éter de petróleo
PPA	ácido polifosfórico
PPh ₃	trifenil fosfina
RF	aquecido até o refluxo
Tr	Tempo de retenção
TA ou t.a.	temperatura ambiente
Selectfluor™	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
SOCl ₂	cloreto de tionila
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina

<u>Abreviação</u>	<u>Significado</u>
TiCl ₄	cloreto de titânio
TMSCl	cloreto de trimetilsilila
Triton B	Hidróxido de benziltrimetilamônio em água

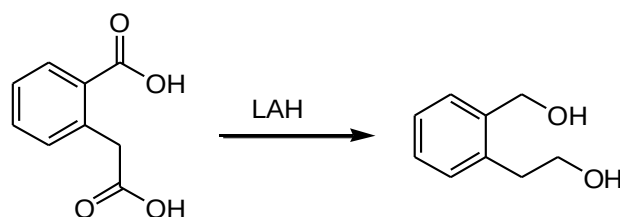
[00255] Compostos da invenção podem ser preparados empregando-se métodos convencionais que utilizam reagentes e materiais de partida facilmente disponíveis. Os reagentes usados na preparação dos compostos desta invenção podem ser comercialmente obtidos ou podem ser preparados por procedimentos padrões descritos na literatura. Compostos representativos da presente invenção podem ser preparados usando os seguintes esquemas sintéticos.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Exemplo 1. Preparação de 3-(espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,2'-tetra-hidronafteno]-1,5'-(3-amino-2-metil-2H-[1,2,4]oxadiazol)]-6-
il)benzonitrila (composto 45)

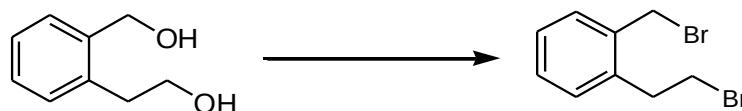


Dados experimentais:



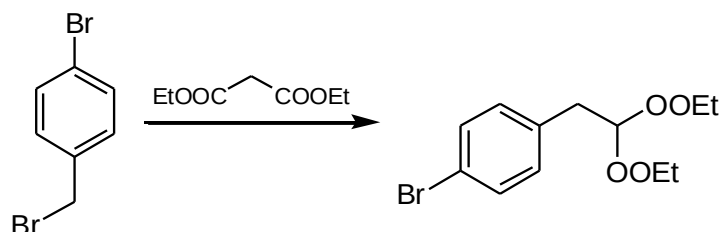
Etapa 1. 2-(2-(hidroximetil)fenil)etanol

[00256] A uma solução de ácido 2-(carboximetil)benzoico (9 g, 0,05 mol) em THF (200 mL) foi adicionado LAH em THF (250 mL) gota a gota, a mistura foi refluxada durante 18 horas. A mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente adicionado água gota a gota, seguido por 50% de NaOH (150 mL), em seguida removido o banho de gelo e adicionado água lentamente com agitação até o precipitado cinza tornar-se branco. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer 2-(2-(hidroximetil)fenil) etanol bruto (6 g, 80%) .



Etapa 2. 1-(2-Bromoetil)-2-(bromometil)benzeno

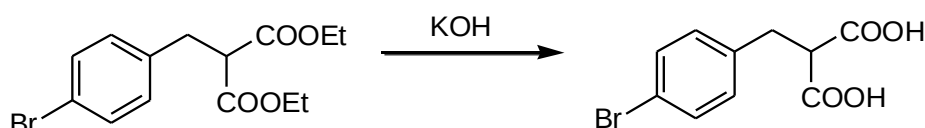
[00257] A uma solução de 2-(2-(hidroximetil)fenil)etanol (2,6 g, 17 mmols), perbromo metano (13,7 g, 41,8 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado trifenilfosfina (10,95 g, 41,8 mmols) a 0°C a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada, redissolvida por Et₂O, filtrada, a camada orgânica foi concentrada para fornecer 1-(2-bromoetil)-2-(bromometil)benzeno bruto (4,2 g, 89%). ¹H-RMN (CD₃OD): 3,69 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 7,64-7,77 (m, 4H).



Etapa 3. 2-(4-Bromobenzil)malonato de dietila

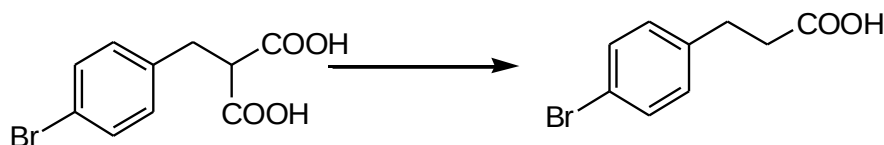
[00258] A uma solução de CH₃CH₂OH (240 mL) foi adicionado Na

(5,82 g, 0,25 mol), a mistura foi agitada até Na ter desaparecido, em seguida 1-bromo-4-bromometil-benzenoína (37,35 g, 0,15 mol), éster de dietila de ácido malônico (78 g, 0,49 mol) foi adicionado lentamente, a mistura foi refluxada durante a noite. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi dissolvido com H₂O, extraído com éter, a camada orgânica foi lavada com HCl aquoso a 0,5 N, em seguida lavada com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, concentrada para fornecer 2-(4-bromobenzil)malonato de dietila (40 g, 85%).



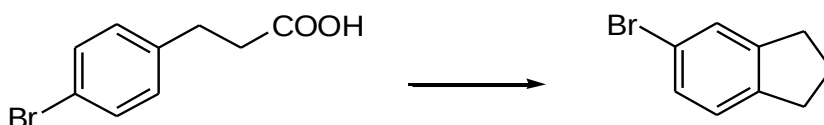
Etapa 4. Ácido 2-(4-bromobenzil)malônico.

[00259] 2-(4-Bromobenzil)malonato de dietila (40 g, 13 mmols) e KOH (42,8 g, 76 mmols) foi dissolvido em uma mistura de HOAc-H₂O-THF (1:2:3,200 mL), a mistura foi refluxada durante 12 horas. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi adicionado HCl aquoso, em seguida extraído com EtOAc, lavado com salmoura, secado sobre Na₂SO₄, concentrado para fornecer ácido 2-(4-bromobenzil)malônico (31 g, 95%).



Etapa 5. Ácido 3-(4-bromofenil)propanoico.

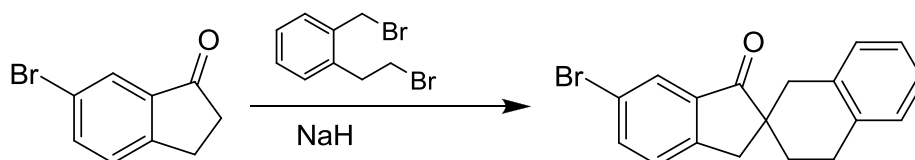
[00260] Ácido 2-(4-bromofenil)malônico (36 g, 11 mmols) foi aquecido a 165 °C até evolução de CO₂. A produção foi cristalizada de éter de petróleo para fornecer ácido 2-(4-bromofenil)acético (26 g, 87%).



Etapa 6. 6-Bromo-indan-1-ona

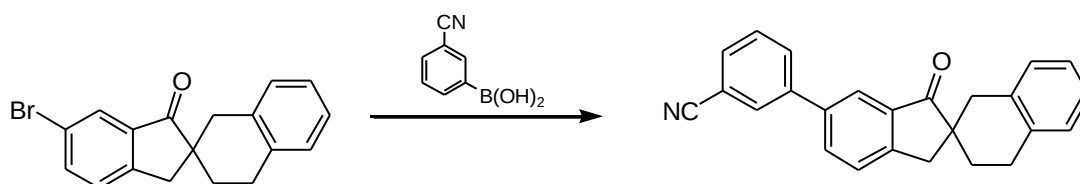
[00261] Uma mistura de ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (26 g, 12 mmols) em SOCl₂ (50 mL) foi refluxada durante a noite, a mistura foi

concentrada, em seguida adicionado a AlCl_3 (80 g, 61 mmol) em DCM (100 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com HCl aquoso, extraída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , concentrada para fornecer 6-bromo-indan-1-ona (12 g, 48%). ^1H -RMN (CD_3OD): 2,65 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,80 (m, 1H).



Etapa 7. 6-Bromo-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona

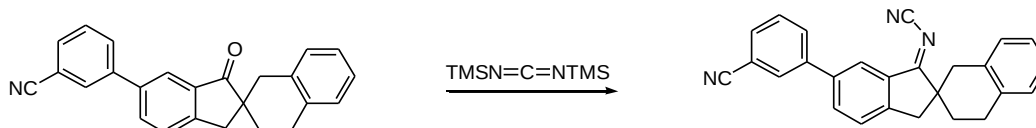
[00262] Uma mistura de 6-bromo-indan-1-ona (3,57 g, 17 mmols), 1-(2-bromo-etil)-2-bromometil-benzeno (4,7 g, 17 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (816 mg, 34 mmols) em temperatura ambiente, a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi saciada com água, concentrada, em seguida extraída com DCM, lavada com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , concentrada para 6-bromo-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (1,8 g, 33%).



Etapa 8. 3-(1-oxo-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftaleno]-6-il) benzonitrila

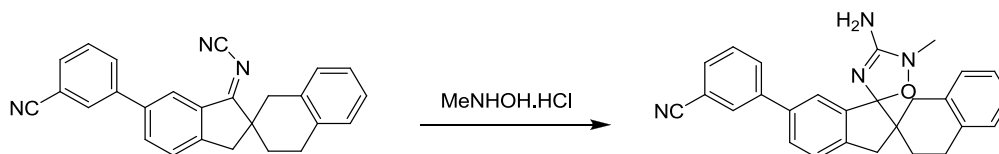
[00263] 6-Bromo-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (163 mg, 0,5 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (147 g, 1 mmol) em [1,4]-dioxano (12 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 3,2 mL), em seguida $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,01 mmol) foi adicionado sob Ar_2 , a mistura foi refluxada durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC para fornecer 3-(1-oxo-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftaleno]-6-

il)benzonitrila (35 mg, 6%).



Etapa 9. (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida.

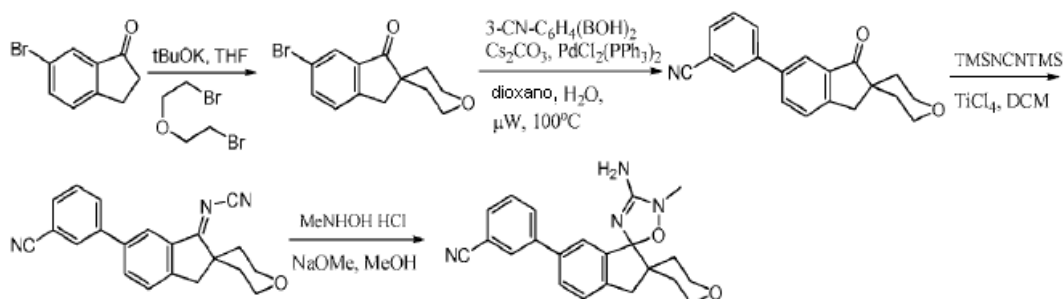
[00264] A uma solução de 3-(1-oxo-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftleno]-6-il)benzonitrila (35 mg, 0,1 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TiCl_4 (76 mg, 0,4 mmol) gota a gota, a mistura foi agitada a 50 °C a Ar_2 sob micro-ondas durante 5 minutos, N,N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (74 mg, 0,4 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a 60°C em Ar_2 sob micro-ondas durante 10 minutos e vertida em água gelada (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , que foi combinada com a camada orgânica. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida bruto (50 mg, 93%).



Etapa 10. Composto 45

[00265] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxi-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro[3,4'-indeno-2,2'-naftleno]-6-il-3-(3-cianofenil)-2,2'-naftleno-1-ilideno-1,1,1-trimetilsilanamina (11 mg, 0,134 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado MeONa (0,026 mL, 25% (Wt.) em MeOH), seguido por (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (50 mg, 0,13 mmol). Após agitada durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,79-7,62 (m, 4H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 3,34 (s, 3H); MS ESI +ve m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 2. Preparação de 3-(espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(4-oxaciclo-hexano)]-1,5'-(3-amino-2-metil-2H-[1,2,4]oxadiazol)]-6-il)benzonitrila (composto 51)



Etapa 1: Preparação de 6-bromo-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-ona

[00266] A uma solução de 6-bromo-1-indanona (1,033 g, 4,89 mmols) em THF anidroso (100 mL) sob atmosfera de N₂ em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de tBuOK em tBuOH (1 M, 10,3 mL, 10,3 mmols) em 30 min (a cor tornou-se preto profundo ao uma gota de solução de tBuOK ser adicionada), seguida por 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano (1,134 g, 0,62 mL, 4,89 mmol). A reação foi saciada com NH₄Cl aquoso saturado, e extraída com éter duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtradas, e concentradas para fornecer alcatrão preto. Isto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel fornecendo 300 mg do produto desejado. MS ESI +ve m/z 281 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparação de 3-(1-oxo-1,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro [indeno-2,4'-piran]-6-il)benzonitrila

[00267] Um tubo de teste de micro-onda CEM de 10 mL foi carregado com Cs₂CO₃ (232 mg, 0,712 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0,028 mmol), 6-bromo-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-ona (100 mg, 0,356 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (78 mg, 0,534 mmol), dioxano (4 mL) e H₂O (0,4 mL), o sistema foi examinado com N₂ e tampado, e aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 100 °C

durante 10 minutos. A mistura reacional foi diluída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com EA em hexano (0-30%) para fornecer 42 mg de 3-(1-oxo-1,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-6-il) benzonitrila. MS ESI +ve m/z 304 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(3-cianofenil)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-3(1H)-ilideno)cianamida

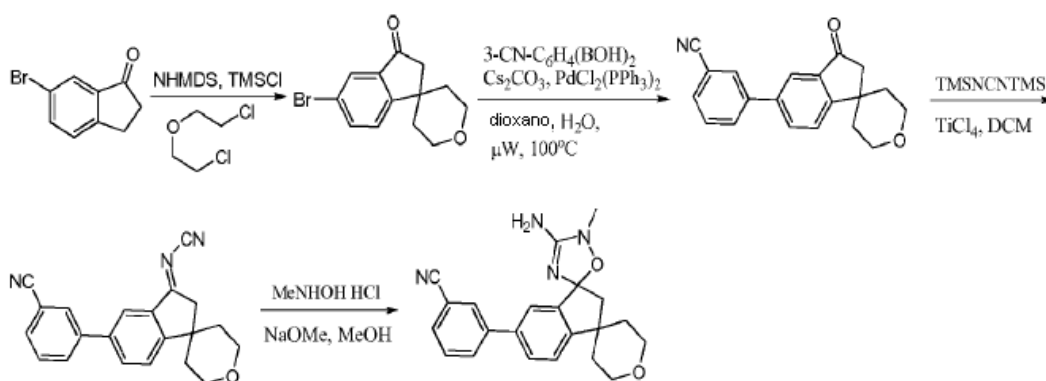
[00268] A uma solução de 3-(1-oxo-1,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-6-il)benzonitrila (42 mg, 0,139 mmol) em DCM anidroso (10 mL) sob atmosfera de N₂ foi adicionado TiCl₄ a 1 M (em DCM, 0,28 mL, 0,28 mmol) gota a gota em 15 min em temperatura ambiente. Isto foi agitado mais 1 h após a adição. A esta mistura foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (0,1 mL, 0,427 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi saciada com água gelada (20 g), e agitada durante 20 min, em seguida ela foi transferida para um funil de separação, a fase aquosa separada foi extraída 2 vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtradas, e concentradas para fornecer 44 mg de N-(5-(3-cianofenil)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-2,4'-piran]-3(1H)-ilideno)cianamida como sólido marrom claro que foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 328 (M+H)⁺.

Etapa 4: 3-(espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(4-oxaciclo-hexano)]-1,5'-(3-amino-2-metil-2H-[1,2,4]oxadiazol)]-6-il)benzonitrila

[00269] A uma suspensão do produto bruto obtido de etapa anterior em MeOH (5 mL) foi adicionada uma solução de N-metil-hidroxilamina em MeOH (0,373 M, 0,40 mL, preparada de sal de HCl de N-metil-hidroxilamina e 0,9 eq 25 % em peso de NaOMe/MeOH em MeOH). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 min, seguida

por adição de outra porção de N-metil-hidroxilamina em MeOH (0,373 M, 1 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida após agitar mais 20 min. O resíduo foi purificado por PHLC preparativa para produzir 16,5 mg do composto do título como sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,02-7,90 (m, 3H), 7,79-7,62 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,37(s, 3H), 3,21 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,99 (td, $J = 13,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,86 (td, $J = 13,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,28 (dd, $J = 13,2, 2,4$ Hz, 1H); MS ESI +ve m/z 375 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 3 Preparação de 3-(espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-3,1'-(4-oxaciclo-hexano)]-1,5'-(3-amino-2-metil-2H-[1,2,4]oxadiazol)]-6-il)benzonitrila (composto 69)



Etapa 1: Preparação de 5-bromo-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3(2H)-ona

[00270] A uma solução de 6-bromo-1-indanona (0,50 g, 2,35 mmols) em THF anidroso (40 mL) sob atmosfera de N_2 a -78°C foi adicionada uma solução de NHMDS (1 M em THF, 2,5 mL, 2,5 mmol) em 30 min, seguida por TMSCl (0,281 g, 0,327 mL, 2,59 mmols) após agitar 30 min. A esta mistura reacional foi adicionado NHMDS (1 M em THF, 6,0 mL, 6,0 mmol) em 30 min nesta temperatura. A temperatura foi deixada aquecer para -30 a -20°C , após agitar mais 30 min, 2,2-ciclorodietil éter de etila (336 mg, 0,275 mL, 2,35 mmols) foi adicionado. Em seguida, a temperatura reacional foi deixada aquecer para a tem-

peratura ambiente sem remover o banho de resfriamento, e agitada durante a noite. A reação foi saciada com NH_4Cl aquoso saturado, e extraída com EA duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl a 1 M, H_2O , salmoura sucessivamente, e secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, e filtradas, e concentradas para fornecer óleo preto. Isto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel para fornecer 103 mg do produto desejado. MS ESI +ve m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: 3-(3-oxo-2,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-5-il)benzonitrila

[00271] Um tubo de teste de micro-onda CEM de 10 mL foi carregado com Cs_2CO_3 (147 mg, 0,45 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg, 0,028 mmol), 5-bromo-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3(2H)-ona (51 mg, 0,18 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (35 mg, 0,24 mmol), dioxano (3 mL) e H_2O (0,1 mL), o sistema foi examinado com N_2 e tampado, e aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 100°C durante 10 minutos. A mistura reacional foi diluída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidroso, e filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com EA em hexano (0 - 30%) para fornecer 42 mg de 3-(3-oxo-2,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-5-il)benzonitrila como um sólido branco. MS ESI +ve m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: Preparação de N-(5-(3-cianofenil)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3(2H)-ilideno)cianamida

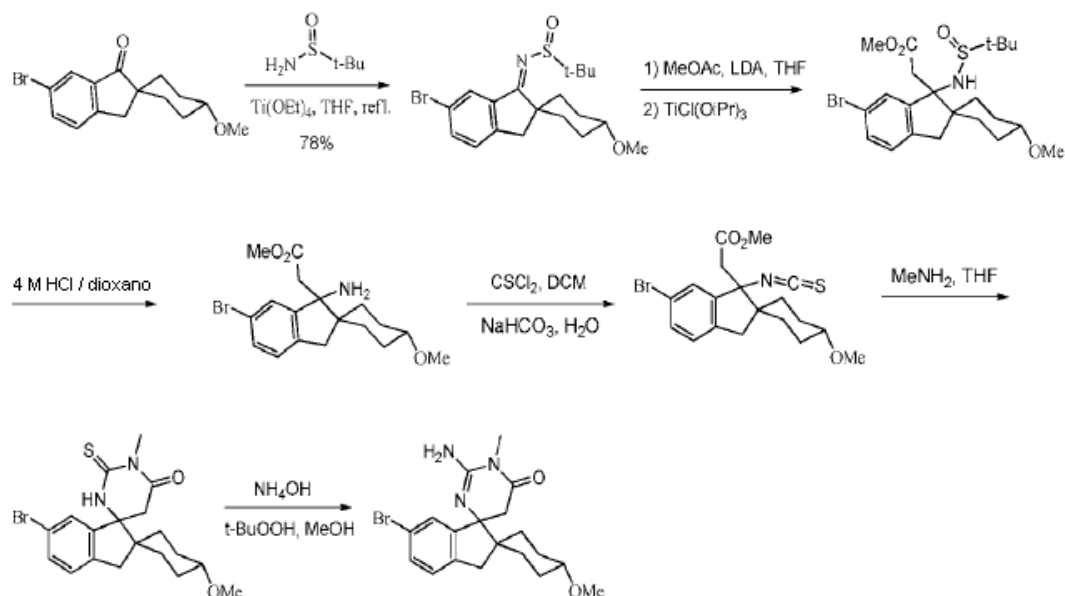
[00272] A uma solução de 3-(3-oxo-2,2',3,3',5',6'-hexa-hidroespiro[indeno-1,4'-piran]-5-il)benzonitrila (42 mg, 0,139 mmol) em DCM anidroso (10 mL) sob atmosfera de N_2 foi adicionado TiCl_4 a 1 M (em DCM, 0,28 mL, 0,28 mmol) gota a gota em 15 min em temperatura ambiente. Isto foi agitado mais 1 hora após a adição. A esta mistura foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (0,1 mL, 0,427 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura reacional

foi saciada com água gelada (15 g), e agitada durante 30 min, em seguida ela foi transferida para um funil de separação, a fase aquosa separada foi extraída 2 vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, e filtradas, e concentradas para fornecer o produto desejado como sólido branco, que foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 328 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparação de 3-(espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-3,1'-(4-oxaciclo-hexano)]-1,5'-(3-amino-2-metil-2H-[1,2,4]oxadiazol)]-6-il) benzonitrila

[00273] À suspensão do produto bruto obtido de etapa anterior em MeOH (6 mL) foi adicionada uma solução de N-metil-hidroxilamina em MeOH (preparada de sal de HCl de N-metil-hidroxilamina (13 mg, 0,153 mmol) em MeOH anidro (4 mL) e 25% em peso de NaO-Me/MeOH (31 µL, 0,138 mmol), agitada 5 min). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 60 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por PHLC preparativa para produzir 2,1 mg do composto do título como sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,14-7,84 (m, 4H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,34-1,48 (m, 6H); MS ESI +ve m/z 375 (M+H)⁺.

Exemplo 4. Preparação de 2"-amino-6-bromo-1"-metil-1"H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6"(5"H)-ona (composto 64)



Etapa 1: Preparação de N-(trans-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

[00274] A uma solução de trans-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (923 mg, 2,99 mmols) e 2-metil-2-propano sulfonamida (1,450 g, 11,96 mmols) em THF anidro (75 mL) foi adicionado $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,46 g, 4,96 mL, 23,92 mmols). A mistura resultante aquecida até o refluxo durante 24 horas. A esta mistura reacional foram adicionados 2-metil-2-propano sulfonamida (0,725 g, 5,98 mmols) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,73 g, 2,48 mL, 11,96 mmols), em seguida refluxados mais 14 h. Após este período de tempo, 2-metil-2-propano sulfonamida (0,725 g, 5,98 mmols) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,73 g, 2,48 mL, 11,96 mmols) foram adicionados, a mistura foi refluxada durante mais 48 h. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e saciada com salmoura (3 mL), e agitada vigorosamente durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite[®], e lavada com acetato de etila (50 mL). O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em DCM, filtrado novamente. O filtrado foi concentrado, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel para produzir 0,968 g do produto desejado como um sólido amarelo claro. MS ESI +ve m/z 412 (M+H)⁺

[00276] Em outro frasco de base redonda de 50 ml secado por chama, ânion de enolato foi preparado novamente usando o mesmo procedimento com escala maior e concentração mais alta: acetato de metila (0,44 mL, 1,11 mmol) em THF anidro (4 mL); solução de LDA a 2 M em THF (2,77 mL, 5,55 mmols); solução a 1 M de $\text{TiCl}(\text{OiPr})_3$ em hexano (6,1 mL, 6,1 mmols). Parte desta solução de ânion de enolato (6 mL) foi transferida para o frasco reacional acima com uma seringa rapidamente. 70% de conversão foi ativada após 30 min. Mais desta solução de ânion de enolato (2 mL) foi adicionada ao sistema reacional da mesma maneira. A reação foi saciada após agitar mais 30 min. 85% de conversão foram ativados neste ponto. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita, e lavada com EA. A fase aquosa separada foi extraída com EA uma vez. As fases orgâni-

cas combinadas foram lavadas com salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtradas, e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel para produzir 210 mg do produto desejado como espuma branca. MS ESI +ve m/z 486 (M+H)⁺.

Etapas 3: Preparação de 2-(trans-1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)acetato de metila

[00277] A solução de 2-(trans-6'-bromo-1'-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)acetato de metila (190 mg, 0,89 mmol) em MeOH (4 mL) e solução de HCl a 4 M em 1,4-dioxano (8 mL) foram agitadas em temperatura ambiente durante 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o sal de HCl desejado como uma espuma branca. Isto foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 382 (M+H)⁺.

Etapas 4: Preparação de 2-(trans-6'-bromo-1'-isotiocianato-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)acetato de metila

[00278] Produto bruto acima foi adicionado a uma solução de NaHCO₃ (328 mg, 3,9 mmol) em H₂O (10 mL) e DCM (1 mL) que foi resfriado a °C, a esta mistura agitada foi adicionado tiofosgênio (33 µL, 49,5 mg, 0,93 mmol) e agitado durante 1 hora a °C. Tiofosgênio (22 µL, 33 mg, 0,62 mmol) foi adicionado à reação e agitado mais 30 min. A reação foi diluída com DCM e salmoura, e a fase orgânica separada foi lavada com salmoura saturada e secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e concentrada para produzir o produto desejado como óleo. Isto é usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 365 (M-NCS)⁺.

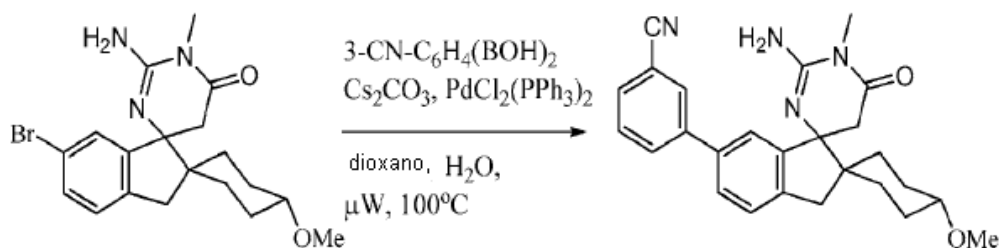
Etapas 5: Preparação de 6-bromo-1'''-metil-2''-tioxo-2'',3''-di-hidro-1''H-espiro [espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona

[00279] A uma solução de produto bruto acima em DCM (3 mL) foi adicionada uma solução de MeNH₂ a 2 M em THF (3 mL). A mistura foi agitada durante 20 min em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM (2 mL) e hexano (2 mL) e evaporado para produzir 179 mg de produto bruto como sólido não totalmente branco. Este produto foi usado para próxima etapa sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 423 (M+H)⁺.

Etapas 6: Preparação de 2"-amino-6-bromo-1"-metil-1"H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6"(5"H)-ona

[00280] A uma solução de produto bruto acima em MeOH (9 mL) foi adicionado NH₄OH aquoso concentrado (4,5 mL), seguido por solução de hidroperóxido de terc-butila (aproximadamente 5,5 M em nonano, 1 mL). A suspensão resultante foi agitada durante a noite. A solução clara resultante foi concentrada em vácuo para produzir o produto bruto. 10 mg do produto bruto foram purificados através de HPLC preparativa para fornecer o produto desejado como sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,54 (d, J = 1,6, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 3H), 3,01 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,44-1,27 (m, 5H); MS ESI +ve m/z 406 (M+H)⁺.

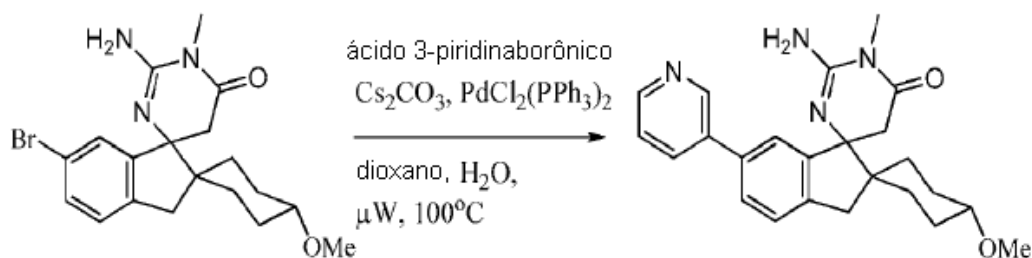
Exemplo 5. Preparação de 3-(2"-amino-1"-metil-6"-oxo-5",6"-di-hidro-1"H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidina]-6-il)benzonitrila (composto 58)



[00281] A uma solução de produto bruto de 2"-amino-6-bromo-1"-

metil-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (15 mg, 70% de pureza, 0,026 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (8 mg, 0,055 mmol) e Cs_2CO_3 (40 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (2,5 mL) e H_2O (0,2 mL) carregada em um tubo de teste de micro-onda CEM de 10 mL foi adicionado $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mg, 0,004 mmol), em seguida o sistema foi desgaseificado por varredura de N_2 . O tubo foi selado e aquecido para 110 °C durante 10 min em um reator de micro-ondas CEM. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 4 mg do produto desejado como um sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,4$, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 3H), 3,10 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 5H); MS ESI +ve m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

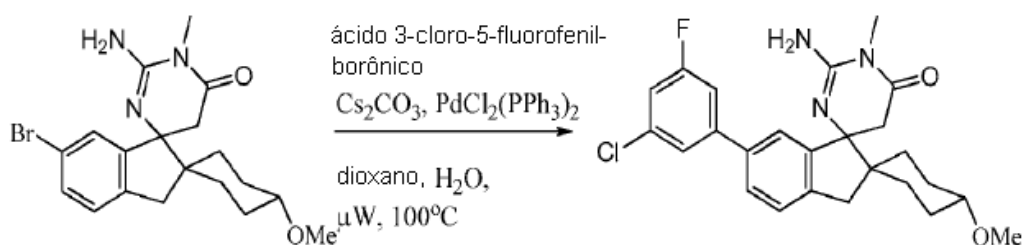
Exemplo 6. Preparação de 2''-amino-1'''-metil-6-(piridin-3-il)-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (composto 59).



[00282] A uma solução de produto bruto de 2''-amino-6-bromo-1'''-metil-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (25 mg, 70% de pureza, 0,043 mmol), ácido 3-piridinaborônico (10 mg, 0,08 mmol) e Cs_2CO_3 (40 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) e H_2O (0,2 mL) carregada em um tubo de teste de micro-onda CEM de 10 mL foi adicionado $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg, 0,005 mmol), em seguida o sistema foi desgasei-

ficado por varredura de N₂. O tubo foi selado e aquecido para 110 °C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 7 mg do produto desejado como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,14 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 3H), 3,08 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 1,50-1,28 (m, 5H); MS ESI +ve m/z 405 (M+H)⁺.

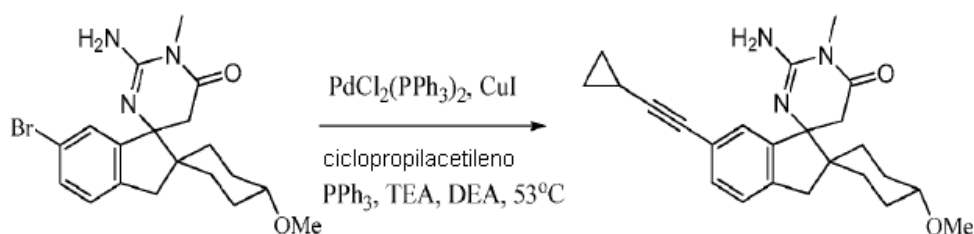
Exemplo 7. Preparação de 2''-amino-1'''-metil-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclohexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (Composto 42).



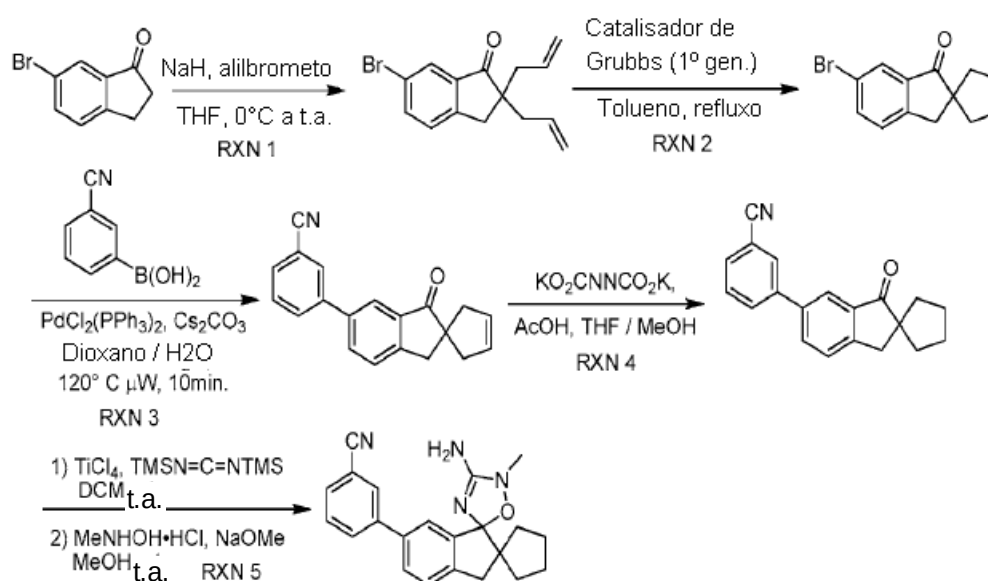
[00283] A uma solução de produto bruto de 2''-amino-6-bromo-1'''-metil-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclohexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (25 mg, 70% de pureza, 0,043 mmol), ácido 3-cloro-5-fluorofenilborônico (13 mg, 0,07 mmol) e Cs₂CO₃ (40 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) e H₂O (0,2 mL) carregada em um tubo de teste de micro-onda CEM de 10 mL foi adicionado PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0,005 mmol), em seguida o sistema foi desgaseificado por varredura de N₂. O tubo foi selado e aquecido para 110 °C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 6 mg do produto desejado como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,63 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H),

3,20-3,16 (m, 3H), 3,09 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,48-1,28 (m, 5H); MS ESI +ve m/z 456 (M+H)⁺.

Exemplo 8. Preparação de 2''-amino-1'''-metil-6-(ciclopropiletinil)-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (composto 55).



[00284] Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos secado ao forno equipado com condensador foi carregado com produto bruto de 2''-amino-6-bromo-1'''-metil-1''H-espiro[espiro[2,3-di-hidro-indeno-2,1'-(trans-4-metoxiciclo-hexano)]-1,4'-pirimidin]-6''(5''H)-ona (25 mg, 70% de pureza, 0,043 mmol), TEA (3 mL), DEA (0,3 mL) e DMF (1 mL) sob atmosfera de N_2 . A esta solução foram adicionados CuI (5,7 mg, 0,026 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0,007 mmol) e PPh_3 (4 mg, 0,015 mmol). O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida ciclopropil acetileno (0,3 mL, excesso) adicionado e a mistura foi aquecida para 53°C (banho de óleo) com agitação. A reação foi evaporada após 12 h e o resíduo foi filtrado e purificado por HPLC preparativa para produzir 3 mg do produto desejado como sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,99 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,46-1,27 (m, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,69 (m, 2H); MS ESI +ve m/z 392 (M+H)⁺.

Exemplo 9. Preparação de composto 50**Etapa 1. Preparação de 2,2-dialil-6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (RXN1)**

[00285] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL secado por pistola térmica foi colocado 6-bromo-1-indanona (500 mg, 2,37 mmols), e isto foi dissolvido em THF (7,9 mL). A esta solução foi adicionado alilbrometo (513 μ L, 5,93 mmols) e a solução foi resfriada para 0° C. Após agitar durante 5 minutos, hidreto de sódio (237 mg, 5,93 mmols, 60% de dispersão em óleo mineral) foi lentamente adicionado. A mistura reacional foi deixada agitar durante 2 horas a 0° C, aquecida para a temperatura ambiente, e agitada durante mais 2 horas. Nesse momento ela foi saciada com acetato de etila (10 mL) e água (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com acetato de etila (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 40 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo o produto de dialila (493 mg, 1,70 mmol, 72% de rendimento) como um óleo amarelo claro.

[00286] M+H = 291,4

[00287] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,85 (dd, J = 2,0, 0,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 5,62 - 5,51 (m, 2H), 5,07 (ddd, J = 16,8, 3,2, 1,2 Hz, 2H), 4,99 (ddd, J = 10,0, 2,0, 0,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,30 (m, 2H) ppm.

Etapa 2. Preparação de 6'-bromoespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN2)

[00288] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL secado por pistola térmica foi colocado 2,2-dialil-6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (95 mg, 0,328 mmol) e isto foi dissolvido em tolueno (15 mL). A esta solução foi adicionado catalisador Grubbs de primeira geração (40 mg, 0,049 mmol). Esta solução foi purgada com uma corrente de nitrogênio durante 2 minutos. Um condensador foi ligado ao frasco e a reação foi aquecida até o refluxo durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromoespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (72 mg, 0,275 mmol, 84% de rendimento) como um sólido branco.

[00289] M+H = 262,9, 264,8

[00290] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,89 (dd, J = 2,4, 0,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,33 (m, 2H) ppm.

Etapa 3. Preparação de 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN3)

[00291] Em um frasconete de micro-onda foram colocados 6'-bromoespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (72 mg, 0,275 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (52 mg, 0,354 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (19 mg, 0,027 mmol) e carbonato de cério (224 mg,

0,687 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (2,7 mL, relação 6 : 1, respectivamente). A solução foi purgada com uma corrente de N₂ durante 1 minuto. O vaso foi colocado no micro-onda e aquecido para 120 °C durante 10 minutos. Após este tempo, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (20 mL) e água (20 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (45 mg, 0,158 mmol, 57% de rendimento) como cristais brancos.

[00292] M+H = 286,5

[00293] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,97 (bd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (dt, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,0, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,93 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 14,4 Hz, 2H) ppm.

Etapa 4. Preparação de 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN4)

[00294] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foi colocado 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (37 mg, 0,130 mmol) e isto foi dissolvido em THF / MeOH (2,5 mL, 1:1). A esta solução foi adicionado KO₂CNNCO₂K (378 mg, 1,95 mmol) seguido pela adição gota a gota de AcOH (334 µL, 5,83 mmol). Após 1 hora, mais KO₂CNNCO₂K (378 mg, 1,95 mmol) e AcOH (334 µL, 5,83 mmol) foram adicionados e isto foi repetido até consumação completa

do alqueno. Quando a reação foi concluída, ela foi saciada com NH_4Cl aquoso saturado (20 mL) e diluída com acetato de etila (10 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etila duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (17 mg, 0,059 mmol, 45% de rendimento).

[00295] $\text{M}+\text{H} = 288,4$

[00296] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,95 (bs, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H) ppm.

Etapa 5. Preparação de composto 50 (RXN5)

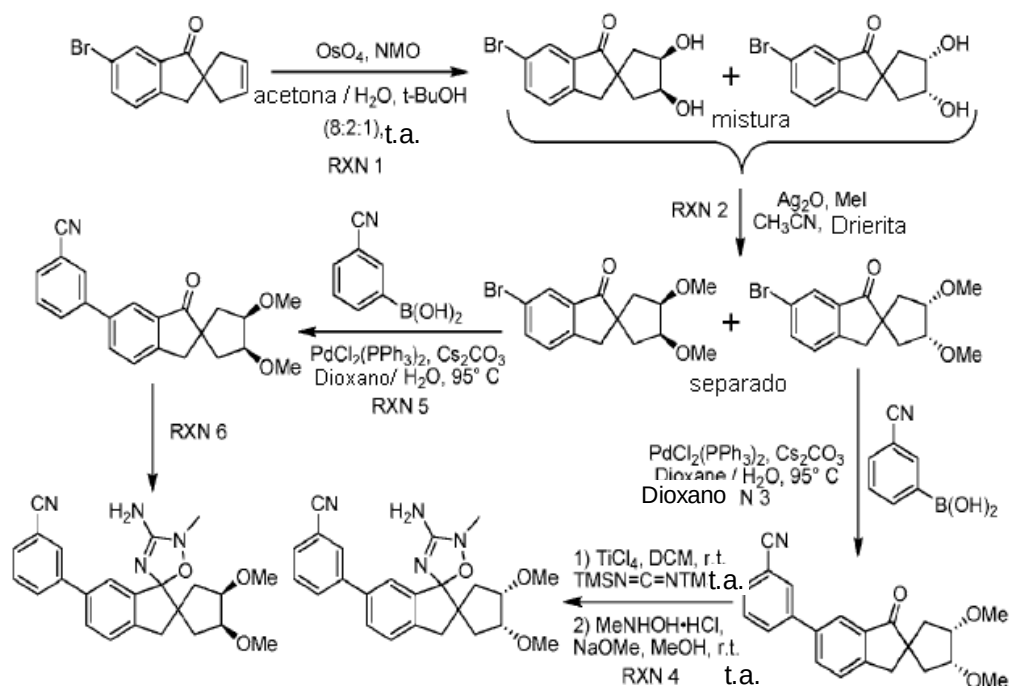
[00297] Em um frasconete de 20 mL foi colocado 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (20 mg, 0,070 mmol), e isto foi azeotropado duas vezes com tolueno (2 mL / cada). Diclorometano (4 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (139 μL , 0,139 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Nesse momento bistrimetilsililcarbodiimida (50 μL , 0,223 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante a noite (14 horas) em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frasconete de 4 mL secado

por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (7 mg, 0,084 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (15 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de CH₃CN / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas produzindo o produto final (6,5 mg, 0,018 mmol, 26% de rendimento) como um sólido branco.

[00298] M+H = 359,1

[00299] ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,02 (bs, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,97 (d, 2H), 2,07 - 1,51 (m, 4H) ppm.

Exemplo 10. Preparação de compostos 57 e 62



Etapa 1. Preparação de 6'-bromo-3,4-di-hidroxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN1)

[00300] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-bromoespiro [ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (100 mg, 0,382 mmol) e isto foi dissolvido em uma mistura de acetona, H₂O e t-BuOH (3,8 mL, 8:2:1). A esta solução foi adicionado NMO (89 mg, 0,760 mmol) e foi seguido pela adição de OsO₄ aquoso (50 µL, 0,153 M em H₂O). A reação foi deixada agitar durante a noite (~ 14 horas). Nesse momento, a reação foi resfriada para 0 °C e sulfito de sódio (50 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após este tempo, água (5 mL) e acetato de etila (5 mL) foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etila três vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl a 1 M, água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. ¹H RMN deste bruto mostrou mistura de ~1:1 de cis-isômeros de 6'-bromo-3,4-dihidroxiespiro [ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona. Esta mistura crua de isômeros foi usada no estado em que se encontrava para a próxima reação. 100 mg de bruto foram obtidos.

[00301] M+H = 296,9, 298,9

Etapas 2. Preparação de 6'-bromo-3,4-dimetoxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN 2)

[00302] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foi colocado 6'-bromo-3,4-di-hidroxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (100 mg, 0,338 mmol) e isto foi dissolvido em acetonitrila (2 mL). A esta solução heterogênea foi adicionado Ag₂O (470 mg, 2,028 mmols) seguido por drierito recentemente moído (500 mg). Em seguida, MeI (843 µL, 2,97 mmols) foi adicionado, o frasco de fundo redondo foi tampado com a tampa plástica e isto foi parafilmado. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente. Após 2 dias de agitação o álcool foi consumido. A mistura reacional foi filtrada através de um tampão de celita e a massa foi enxaguada com acetato de etila três vezes (5 mL / cada).

O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Este material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, usando acetato de etila / hexanos como os eluentes). A mistura de cis-isômeros foi facilmente separada na cromatografia. As frações correspondentes para cada isômero foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo os dois cis-isômeros de 6'-bromo-3,4-dimetoxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (51 mg de 1º isômero, 23 mg de 2º isômero).

[00303] M+H = 324,9, 327,0 (para ambos os isômeros)

1º isômero (51 mg)

[00304] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,20 (s, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 14,0, 5,2 Hz, 2H) ppm.

2º isômero (23 mg)

[00305] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz), 3,87 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,01 (s, 2H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 13,2, 6,0 Hz, 2H) ppm.

Etapas 3. Preparação de 3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro [ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 3) 1º isômero

[00306] Em um frascote de micro-onda foram colocados 6'-bromo-3,4-dimetoxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona 1º isômero (51 mg, 0,157 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (30 mg, 0,204 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg, 0,016 mmol) e carbonato de cério (128 mg, 0,393 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (2,0 mL, relação de 6:1, respectivamente). A solução foi purgada com uma corrente de N₂ durante 30 segundos. O vaso foi colocado no micro-ondas e aquecido para 110 °C durante 30 minutos. Após este tempo, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (4 mL) e água

(4 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (2 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro [ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila 1º isômero (40 mg, 0,115 mmol, 73% de rendimento).

[00307] $\text{M}+\text{H} = 347,9$

[00308] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,65 (ddd, $J = 8,0, 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 2H), 1,92 (dd, $J = 14,0, 5,2$ Hz, 2H) ppm.

3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 5) 2º isômero

[00309] Em um frascote de micro-onda foram colocados 6'-bromo-3,4-dimetoxiespiro[ciclopentano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona 1º isômero (23 mg, 0,071 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (14 mg, 0,095 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0,007 mmol) e carbonato de cério (58 mg, 0,178 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,0 mL, relação de 6:1, respectivamente). A solução foi purgada com uma corrente de N_2 durante 30 segundos. O vaso foi colocado no micro-onda e aquecido para 110 °C durante 30 minutos. Após este tempo, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (2 mL) e água (2 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (2 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por

cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro [ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila 2º isômero (24 mg, 0,069 mmol, 97% de rendimento).

[00310] M+H = 347,9

[00311] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 3,13 (s, 2H), 2,34 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 2H) ppm.

Etapa 4. Preparação de composto 62 (RXN 4)

[00312] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila 1º isômero (40 mg, 0,115 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (2 mL / cada). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl₄ (231 µL, 0,231 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Nesse momento bis-trimetilsililcarbodiimida (83 µL, 0,370 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0,132 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (26 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentra-

da sob pressão reduzida. Tentativas para purificar por HPLC falharam devido a pobre solubilidade em acetonitrila / água. O sólido branco foi coletado e análise de LC/MS mostrou o composto final desejado (9,6 mg, 0,023 mmol, 20% de rendimento) >95% puro. ^1H RMN confirmou pureza.

[00313] $\text{M}+\text{H} = 419,0$

[00314] ^1H RMN = (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,91 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,62 (dd, $J = 13,6, 4,0$ Hz, 1H), 1,30 (dd, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 1H) ppm.

Preparação de composto 57 (RXN 6)

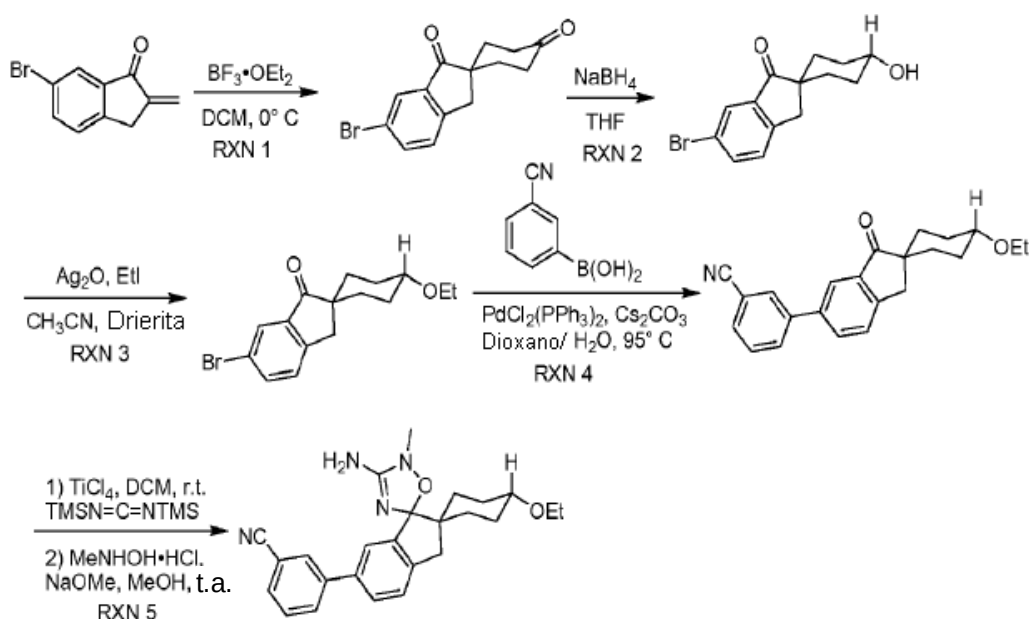
[00315] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(3,4-dimetóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopentano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila 2º isômero (24 mg, 0,069 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (2 mL / cada). Diclorometano (2 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (138 μL , 0,138 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (50 μL , 0,223 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar 1 hora em temperatura ambiente. Somente 50% de conversão foram observados. A reação não foi forçada para conclusão e isto foi saciado com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado $\text{MeNH}(\text{OH})\cdot\text{HCl}$ (6 mg, 0,072 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (16 μL , 25% em MeOH) e

a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de CH₃CN / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas produzindo o produto final (4,17 mg, 0,010 mmol, 14% de rendimento) como um óleo incolor.

[00316] M+H = 419,0

[00317] ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,02 (bs, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 3H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,48 (dd, J = 14,8, 4,0 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 12,8, 6,0 Hz, 1H) ppm.

Exemplo 11. Preparação de composto 49



Etapa 1. Preparação de 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (RXN 1)

[00318] Em um frascote de 20 mL secado por chama foi colocado 6-bromo-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (98 mg, 0,441 mmol)

e isto foi dissolvido em diclorometano (4,5 mL). A esta solução foi adicionado 2-trimetilsililóxi-1,3-butadieno (98 µL, 0,565 mmol) e a solução foi resfriada para -78 °C. Após agitar durante 5 minutos, BF₃•OEt₂ (27 mL, 0,219 mmol) foi lentamente adicionado. Após 5 minutos da adição de BF₃•OEt₂, TLC indicou consumação do dienófilo. A reação foi saciada com MeOH (300 µL), deixada agitar durante 5 minutos a -78 °C e em seguida aquecida até a temperatura ambiente. Uma vez em temperatura ambiente, HCl a 2 M (7 mL) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (62 mg, 0,212 mmol, 48% de rendimento).

[00319] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,48 (dt, J = 15,2, 5,6 Hz, 2H), 2,22 (ddd, J = 15,2, 10,8, 5,6 Hz, 2H), 1,98 (ddd, J = 13,6, 11,2, 5,2 Hz, 2H), 1,65 (m, 2H) ppm.

Etapas 2. Preparação de (trans-6'-bromo-4-hidroxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN 2)

[00320] A um frasconete de 20 mL foi adicionado 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (102 mg, 0,349 mmol) e isto foi dissolvido em THF (3,49 mL). Esta solução foi resfriada para -78 °C e agitada durante 5 minutos naquela temperatura. Em seguida, NaBH₄ (7 mg, 0,184 mmol) foi adicionado a -78 °C. Após 10 minutos mais NaBH₄ (7 mg, 0,184 mmol) foi adicionado. Após 5 minutos, LC/MS mostrou ~ 70% de conversão. Finalmente, uma porção final de NaBH₄ (10 mg, 0,263 mmol) foi adicionada. Após 5 minutos,

TLC mostrou total consumação do dicetona. O excesso de NaBH_4 foi saciado imediatamente com acetona (300 μL). Após agitar durante 15 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a reação foi aquecida para a temperatura ambiente e acetato de etila (7 mL) e água (7 mL) foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etila duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes ao isômero mostradas no esquema foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo trans-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (71 mg, 0,241 mmol, 69% de rendimento) como um óleo incolor.

[00321] $\text{M}+\text{H} = 294,9, 296,9$

[00322] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,84 (bs, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 4H) ppm.

Etapa 3. Preparação de trans-6'-bromo-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN 3)

[00323] Em um frascote de 20 mL foi colocado trans-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (295 mg, 1,00 mmol) e isto foi dissolvido em acetonitrila (3 mL). A esta solução heterogênea foi adicionado Ag_2O (690 mg, 2,98 mmols) seguido por drierito recentemente moído (1 g). Em seguida, EtI (1,58 mL, 19,75 mmols) foi adicionado, o frasco de fundo redondo foi tampado com a tampa plástica e isto foi parafilmado. A reação foi deixada agitar a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante a noite (~ 14 horas). A mistura reacional foi filtrada através de um tampão de celita e a massa foi enxaguada com diclorometano (15 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Este material bruto foi

purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 40 g, usando acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo trans-6'-bromo-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (200 mg, 0,621 mmol, 62% de rendimento).

[00324] M+H = 322,9, 324,9

[00325] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,79 (bs, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49 (quart., J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,69 (ddd, J = 13,6, 3,6 Hz, 2H), 1,44 - 1,27 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4. Preparação de 3-trans-4-etóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 4)

[00326] Em um frascote de 20 mL foram colocados trans-6'-bromo-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (56 mg, 0,174 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (33 mg, 0,225 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,017 mmol) e carbonato de cério (142 mg, 0,436 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (2 mL, relação 6 : 1, respectivamente). A solução foi purgada com uma corrente de N₂ durante 20 segundos. O frascote reacional foi tampado e deixado agitar a 95 °C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (10 mL) e água (10 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(trans-4-etóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-

il)benzonitrila (51 mg, 0,148 mmol, 66% de rendimento) como um sólido amarelo.

[00327] M+H = 346,0

[00328] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,65 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 3,57 (quart., J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (ddd, J = 14,0, 3,6 Hz, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 4H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Etapas 5. Preparação de composto 11 (RXN 5)

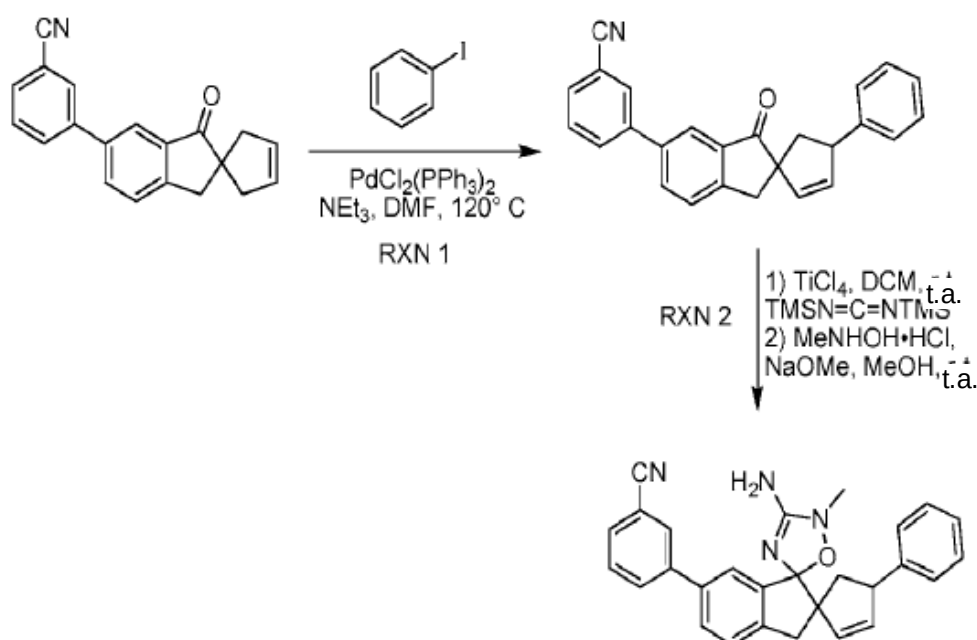
[00329] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(trans-4-etóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (51 mg, 0,148 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno (2 mL). Diclorometano (4 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (296 μL , 0,296 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (106 μL , 0,472 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado $\text{MeNH}(\text{OH})\cdot\text{HCl}$ (14 mg, 0,167 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (3 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (33 μL , 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 5 - 90% de CH_3CN / H_2O com 0,1% de TFA como o

eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas. O óleo obtido foi liofilizado produzindo o produto final (14 mg, 0,034 mmol, 23% de rendimento) como um sólido branco.

[00330] $M+H = 417,1$

[00331] ^1H RMN = (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,00 (bs, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 3,57 (quart., $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 4H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

Exemplo 12. Preparação de compostos 47 e 53



Etapa 1. Preparação de 3-(1'-oxo-4-fenil-1',3'-di-hidroespiro [ciclopent[2]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 1)

[00332] Em um frascote de 4 mL foram colocados 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (99 mg, 0,347 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 0,017 mmol). Eles foram dissolvidos em DMF (1 mL). A esta solução foi adicionado NEt_3 (72 μL , 0,518 mmol) seguido por iodobenzeno (47 μL , 0,420 mmol). O frascote foi tampado e aquecido em um banho de óleo a 120 °C durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita e enxaguada com diclorometano duas vezes (5 mL / cada). Ao

filtrado foi adicionada água (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(1'-oxo-4-fenil-1',3'-di-hidroespiro [ciclopent[2]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (43 mg, 0,119 mmol, 34% de rendimento).

[00333] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,96 (bs, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H) 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (2H), 6,10 (ddd, $J = 5,6, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,45 (d, $J_{\text{A,B}} = 17,6$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J_{\text{A,B}} = 17,6$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Hz, 1H), 1,85 (dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1H) ppm.

Etapa 2. Preparação e separação de compostos 47 e 53

[00334] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(1'-oxo-4-fenil-1',3'-di-hidroespiro[ciclopent[2]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (43 mg, 0,119 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (2 mL / cada). Diclorometano (4 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (238 μL , 0,238 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bistrimetilsililcarbodiimida (86 μL , 0,383 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4

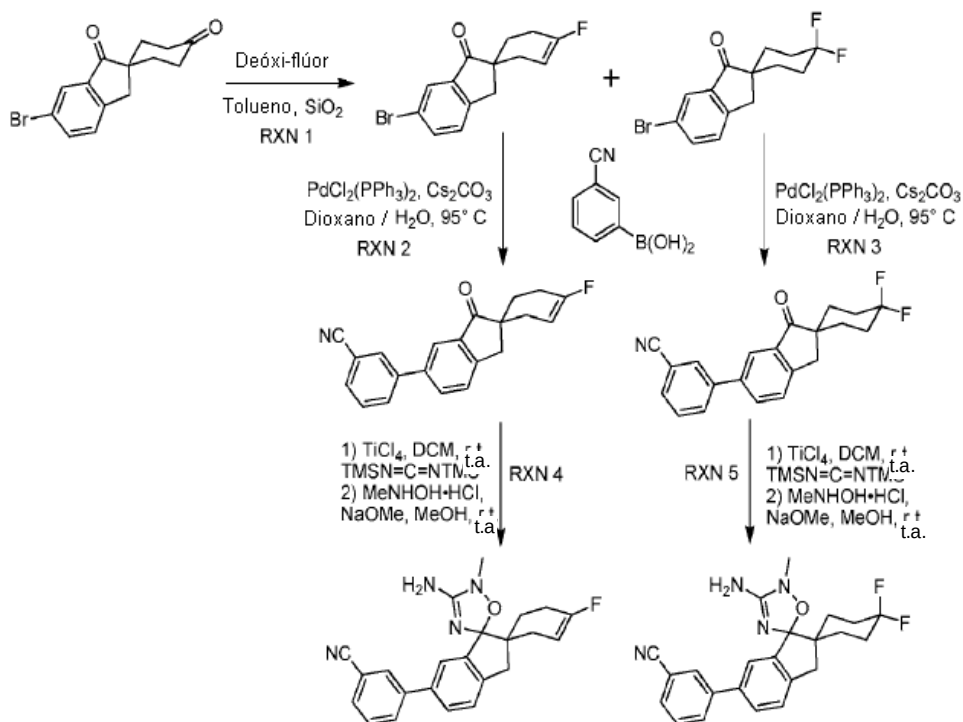
mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0,167 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (3 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (26 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de CH₃CN / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). Dois diastereômeros foram separados pela HPLC. As frações correspondentes para cada diastereômero respectivo foram combinadas e concentradas produzindo dois produtos diastereoméricos finais (1,1 mg, 0,034 mmol, FRAÇÃO A, 1,64 mg, 0,000 mmol, FRAÇÃO B, 23% de rendimento).

[00335] M+H = 433,0 (ISÔMERO A)

[00336] M+H = 433,0 (ISÔMERO B)

[00337] FRAÇÃO A ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,03 (bs, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 3H), 6,10 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 5,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (d, J_{A,B} = 16,4 Hz, 1H), 3,09 (d, J_{A,B} = 16,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H) ppm.

[00338] FRAÇÃO B ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,03 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 6,08 (m, 2H), 4,12 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J_{A,B} = 16,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,91 (d, J_{A,B} = 16,0 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 14,0, 7,6 Hz) ppm.

Exemplo 13. Preparação de compostos 34 e 44

Etapa 1: Preparação de 6'-bromo-4-fluoro-espiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN 1)

[00339] Em um tubo de plástico de 15 mL foi colocado 6'-bromo-espiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (100 mg, 0,340 mmol) e sílica-gel seca (50 mg). À mistura foi lentamente adicionado Deóxi-fluor (2 mL, 50% em tolueno). A reação foi deixada agitar durante 2 horas. Análise de LC/MS indicou a formação do aduto de fluoreto de vinila juntamente com o análogo de difluoro geminal. A mistura reacional foi diretamente transferida para a cartucho de SiO₂ de 12 g empacotado em 100% de hexanos e purificada por cromatografia rápida (ISCO, usando acetato de etila / hexanos como os eluentes. As frações correspondentes para cada composto individual foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromo-4-fluoro-espiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (14 mg, 0,048 mmol) como um sólido branco, e 6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (37 mg, 0,118 mmol) como um sólido

branco.

[00340] M+H = 294,9 e 296,9 (FLUORETO DE VINILA)

[00341] M+H = 314,9 e 316,9 (DIFLUORETO GEMINAL)

6'-bromo-4-fluoro-espiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[00342] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,00 (d, $J_{\text{A,B}}$ = 17,2 Hz, 1H) 2,90 (d, $J_{\text{A,B}}$ = 17,2 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,58 (m, 1H) ppm.

6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[00343] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 2,0 Hz), 7,70 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 2H) ppm.

Etapla 2. Preparação de 3-(4-fluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidro-espiro[ciclo-hex[3] eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 2)

[00344] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-bromo-4-fluoro-espiro [ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (11 mg, 0,037 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (7 mg, 0,048 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mg, 0,004 mmol) e carbonato de césio (30 mg, 0,092 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frascote reacional foi tampado e deixado agitar a 95°C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (1 mL) e água (1 mL). O filtrado foi diluído com diclorometano (2 mL) e água (2 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia

rápida (ISCO, cartucho de 4g de SiO₂, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(4-fluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (15 mg, 0,047 mmol, quantitativo).

[00345] M+H = 318,0

[00346] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (bs, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 3,12 (d, J_{A,B} = 17,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J_{A,B} = 17,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,68 - 1,63 (m, 1H) ppm.

Preparação de 3-(4,4-difluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (RXN 3)

[00347] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (35 mg, 0,111 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (23 mg, 0,157 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg, 0,011 mmol) e carbonato de cério (91 mg, 0,279 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,1 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frascote reacional foi tampado e deixado agitar a 90 °C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (5 mL) e água (5 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(4,4-difluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila

(30 mg, 0,089 mmol, 80% de rendimento) como um sólido branco.

[00348] $M+H = 338,0$

[00349] ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 2H) ppm.

Etapas 3. Preparação de composto 34

[00350] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(4-fluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (15 mg, 0,047 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno (2 mL). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (94 μL , 0,094 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (34 μL , 0,151 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada sob pressão reduzida e azeotropado com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado $\text{MeNH(OH)}\cdot\text{HCl}$ (4,3 mg, 0,051 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (11 μL , 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 5 - 90% de CH_3CN / H_2O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas produzindo o produto final (0,78 mg, 0,002 mmol, 4% de

rendimento).

[00351] M+H = 389,0

[00352] ^1H RMN = (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,02 (m, 1H), 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 5,28 - 5,16 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,07 (d, $J_{\text{A,B}}$ = 16,4 Hz, 1H), 2,93 (d, $J_{\text{A,B}}$ = 16,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,32 (m, 3H), 2,10 - 1,81 (m, 3H) ppm.

Preparação de composto 44 (RXN 5)

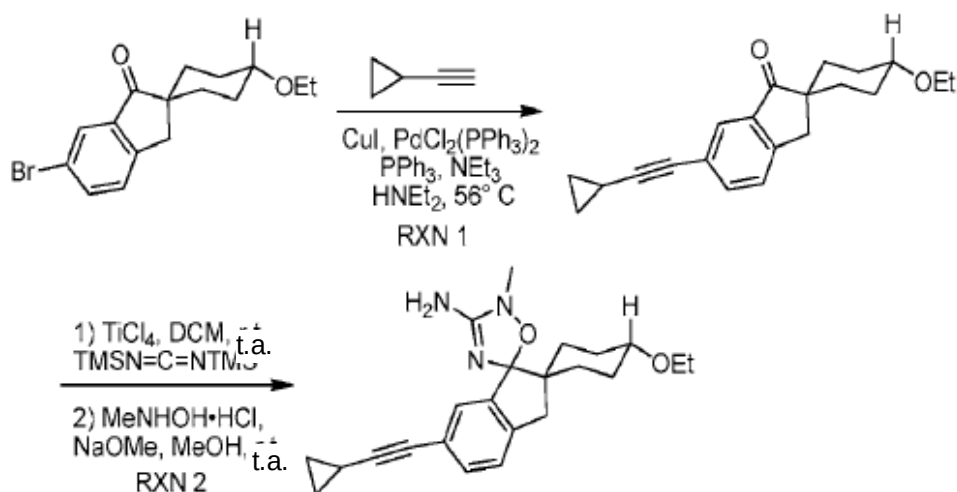
[00353] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(4,4-difluoro-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (30 mg, 0,089 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno (2 mL). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (178 μL , 0,178 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (64 μL , 0,285 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL) e diluída com diclorometano (3 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado $\text{MeNH}(\text{OH})\cdot\text{HCl}$ (8 mg, 0,096 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2,5 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (20 μL , 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante a noite (~ 14 horas). Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de CH_3CN / H_2O com 0,1% de TFA como o eluente).

As frações correspondentes foram combinadas e concentrada. O produto de glâç foi liofilizado produzindo o produto final (3,01 mg, 0,007 mmol, 8% de rendimento).

[00354] $M+H = 409,0$

[00355] ^1H RMN = (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,01 (bs, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,14 (d, $J_{A,B} = 16,0$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J_{A,B} = 16,0$ Hz, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 3H), 2,00 - 1,76 (m, 4H), 1,52 (m, 1H) ppm.

Exemplo 14. Preparação de composto 24



Etapa 1. Preparação de 6'-(ciclopropiletilinil)-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (RXN 1)

[00356] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foi colocado 6'-bromo-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (200 mg, 0,621 mmol) e isto foi azeotropado duas vezes com tolueno (5 mL / cada). Trietilamina (3,0 mL) e dietilamina (0,8 mL) foram adicionados e esta solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. Em seguida, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (22 mg, 0,031 mmol) e CuI (6 mg, 0,032 mmol) foram adicionados e novamente a solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. Em seguida, PPh_3 (16 mg, 0,061 mmol) foi adicionado seguido pela adição de ciclopropil

acetileno (600 μ L, excesso) e mais uma vez a solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. O frasco foi tampado com um septo e deixado agitar durante a noite (~14 horas) a 56°C. Naquele momento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 40 g, usando acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-(ciclopropiletinil)-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (180 mg, 0,584 mmol, 94% de rendimento).

[00357] M+H = 309,0

[00358] ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (quart., J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,75 (ddd, J = 13,6, 13,6, 2,8 Hz, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 2H), 0,82 - 0,77 (m, 2H) ppm.

Etapas 2. Preparação de composto 24 (RXN 2)

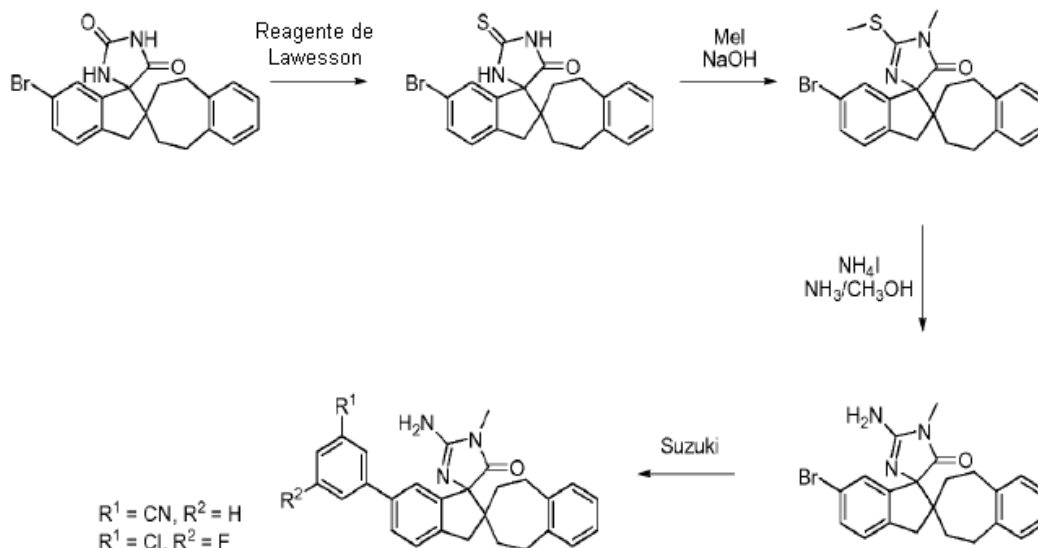
[00359] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foi colocado 6'-(ciclopropiletinil)-4-etoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (180 mg, 0,584 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (2 mL / cada). Diclorometano (20 mL) foi adicionado seguido por TiCl₄ (1,17 mL, 1,17 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bistrimetilsililcarbodiimida (420 μ L, 1,87 mmol) foi adicionada e a solução foi deixada agitar durante a noite (~ 14 horas). A reação foi saciada com água resfriada (20 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frasconete de 20 mL secado por chama separado foi colocado

MeNH(OH)·HCl (54 mg, 0,647 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (15 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (118 μ L, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas. O produto concentrado foi liofilizado produzindo o produto final (90 mg, 0,237 mmol, 41% de rendimento).

[00360] M+H = 380,1

[00361] ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,41 (bs, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (d, J_{A,B} = 16,0 Hz, 1H), 2,93 (d, J_{A,B} = 16,0 Hz, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,75 - 0,71 (m, 2H) ppm.

Exemplo 15. Preparação de compostos 26, 29 e 56



Etapas 1.

[00362] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com rea-

gente de Lawesson (0,0745 g, 0,184 mmol), hidantoína (0,0758 g, 0,184 mmol), e 1,4-dioxano (3 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM por três vezes, a 110 °C durante 30 minutos, 140 °C durante 30 minutos, e 140 °C durante 30 minutos, respectivamente. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos / acetato de etila para produzir 0,0339 g (43%) de 2-tioidantoína como um sólido. LC-MS t_R = 1,88 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 427, 429 (MH^+).

Etapa 2.

[00363] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com 2-tioidantoína (0,0339 g), MeOH (3 mL), e NaOH a 1 N (0,5 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos, MeI (0,5 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 60 °C durante 10 minutos e em seguida purificada por HPLC de fase reversa (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm column, 10% → 90% de CH₃CN/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de CH₃CN/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo 20 mL/min) para produzir 0,0180 g (50%) de 3-metil-2-(metiltio)-3,5-di-hidroimidazol-4-ona. LC-MS t_R = 2,17 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 455, 457 (MH^+).

Etapa 3. Preparação de composto 56

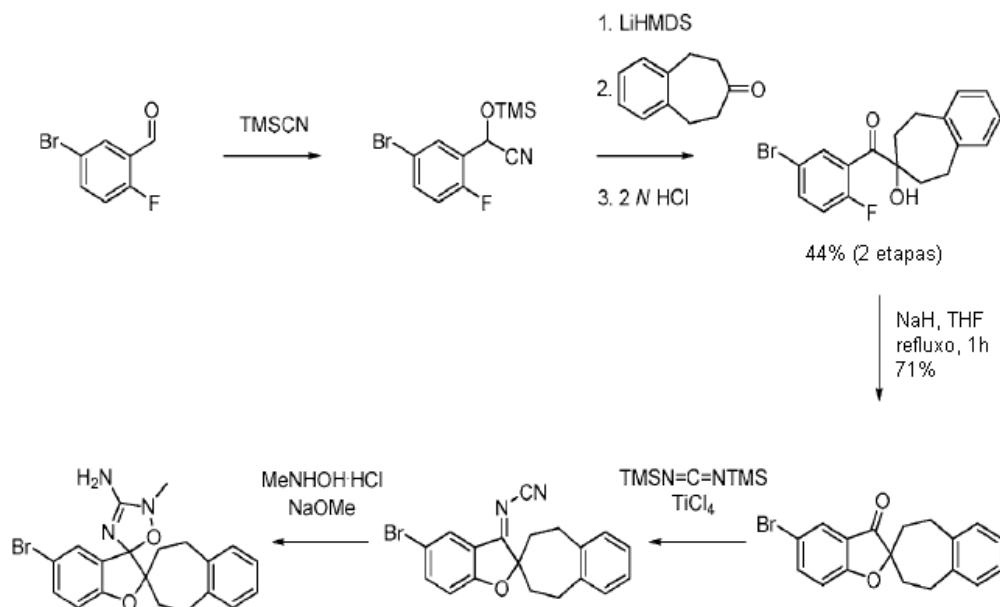
[00364] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com 3-metil-2-(metiltio)-3,5-di-hidroimidazol-4-ona (0,0180 g), NH₄I (0,600 g), 1,4-dioxano (1 mL), e NH₃ a 7 M em MeOH (4 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de CH₃CN/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de CH₃CN/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min)

para produzir sal de TFA de composto 56. LC-MS t_R = 1,80 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 424, 426 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-6,89 (m, 7H), 5,62-5,56 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,90-2,58 (m, 6H), 1,74-1,67 (m, 2H).

Etapa 4. Preparação de compostos 26 e 29

[00365] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com o composto 56 (0,0040 g), ácido 3-cianofenilborônico (0,0462 g), CS_2CO_3 (0,2225 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,0142 g), 1,4-dioxano (4 mL), e H_2O (0,5 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa (SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5 μm 19 x 50 mm column, 10% → 90% de CH_3CN/H_2O , 0,1% CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de CH_3CN/H_2O , 0,1% CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo 20 mL/min) para produzir sal de TFA de composto 29. LC-MS t_R = 1,86 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 447 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93-6,92 (m, 11H), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,02-2,59 (m, 6H), 1,82-1,70 (m, 2H).

[00366] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com o composto 56 (0,0068 g), 3-cloro-5-fluorofenilborônico ácido (0,0782 g), CS_2CO_3 (0,2277 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,0127 g), 1,4-dioxano (4 mL), e H_2O (0,5 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM at 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5 μm 19 x 50 mm, 10% → 90% de CH_3CN/H_2O , 0,1% CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de CH_3CN/H_2O , 0,1% CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo 20 mL/min) para produzir sal de TFA de composto 26. LC-MS t_R = 2,27 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 474, 476 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62-6,75 (m, 10H), 5,62-5,56 (m, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,00-2,56 (m, 6H), 1,77-1,68 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -113,11 (m).

Exemplo 16. Preparação de composto 67Etapa 1. 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trimetilsililóxi)acetonitrila

[00367] A uma solução de 5-bromo-2-fluorobenzaldeído (2,1385 g, 10,53 mmols) e DMAP (0,0146 g, 0,12 mmol, 0,011 equiv) em CH₃CN (20 mL) foi adicionado TMSCN (1,4086 g, 14,20 mmols, 1,35 equiv.) gota a gota por meio de uma seringa sob nitrogênio em temperatura ambiente. Após 4 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 2. (5-bromo-2-fluorofenil)(7-hidróxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo [7] annulen-7-il)metanona

[00368] A uma solução de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trimetilsililóxi)acetonitrila (10,53 mmols), obtida como descrito acima, em THF (10 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M em THF, 11 mL, 11 mmols, 1,05 equiv) por meio de uma seringa sob nitrogênio a -78 °C. Após 1,25 hora, uma solução de 5,6,8,9-tetra-hidro-7H-benzociclo-hepten-7-ona (1,6550 g, 10,33 mmols, 0,98 equiv.) em THF (16 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma cânula. A mistura resultante foi deixada lentamente aquecer a 7 °C durante 16 horas. A mistura foi em seguida tratada com HCl a 2 N (25 mL) e MeOH (75 mL). A solução resultante

foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 22 horas e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído duas vezes com CH_2Cl_2 , secadas sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 1,6570 g (44% em duas etapas) de (5-bromo-2-fluorofenil)(7-hidróxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo[7]annulen-7-il)metanona como um sólido. LC-MS t_R = 2,02 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 345, 347 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -113,01; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 205,59, 157,47 (d, J = 249,2 Hz), 142,18, 134,95 (d, J = 8,4 Hz), 131,18 (d, J = 3,8 Hz), 128,93, 128,24 (d, J = 19,9 Hz), 126,40, 117,89 (d, J = 24,5 Hz), 116,81 (d, J = 3,1 Hz), 81,65, 35,21, 35,19, 29,25.

Etapa 3. 5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno- 7,2'-benzofuran]-3'-ona

[00369] Uma mistura de (5-bromo-2-fluorofenil)(7-hidróxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)metanona (1,3739 g, 3,78 mmol) e 60% de NaH (0,5900 g, 14,75 mmol) em THF (20 mL) foi aquecida para 100 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida resfriada com um banho de gelo e saciada com HCl a 2 N (5 mL), extraída com etil acetato, secada sobre Na_2SO_4 . Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,9170 g (71%) de 5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona como um sólido. LC-MS t_R = 2,31 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 343, 345 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,78 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H); ^{13}C RMN (100

MHz, CDCl_3) δ 201,53, 169,46, 141,50, 140,56, 128,93, 127,47, 126,62, 121,63, 115,61, 114,15, 92,58, 32,98, 29,67.

Etapa 4. N-(5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ilideno)cianamida

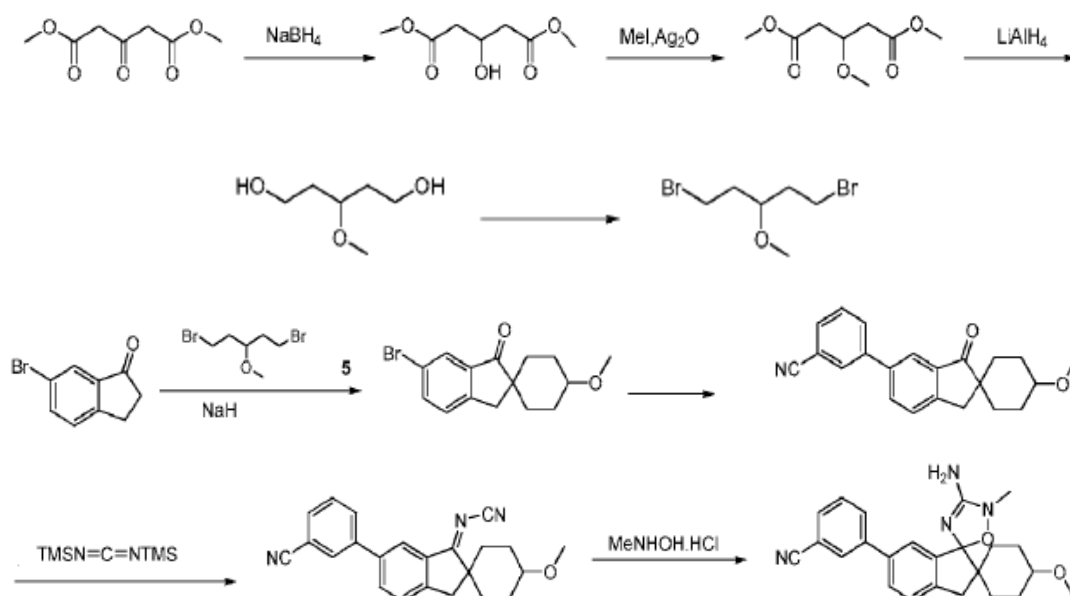
[00370] A uma solução de 5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo [7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona (0,1660 g, 0,48 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado TiCl_4 (1,0 M em CH_2Cl_2 , 1,0 mL, 1,0 mmol) gota a gota em temperatura ambiente. A mistura reacional foi transformada em precipitados laranja em alguns minutos. Após 1 hora, 1,3-bis(trimetilsilil)carbodiimida (0,30 mL, 1,32 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa. Os precipitados desapareceram e a mistura reacional foi transformada em uma solução vermelha. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e em seguida saciada com gelo, extraída com CH_2Cl_2 , secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 2,27 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 367, 369 (MH^+).

Etapa 5. Preparação de composto 67

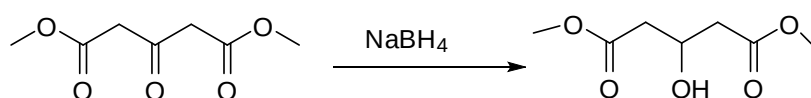
[00371] A uma suspensão de N-(5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro [benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ilideno)cianamida (0,48 mmol), obtida como descrito acima, em EtOH (20 mL) foi adicionada uma mistura de metil-hidroxiamina · sal de HCl (0,0986 g, 1,18 mmol) e CH_3ONa (25% peso em MeOH, 0,25 mL, 1,10 mmol) em MeOH (10 mL). Após 16 horas, a mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5 μm 19 x 50 mm, 10% → 90% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1% de CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$, 0,1% de CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir sal de TFA de composto 67. LC-MS t_R = 1,43, 1,58 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 414, 416 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-6,83 (m, 7H), 3,37-

3,30 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H).

Exemplo 17. Preparação de composto 25

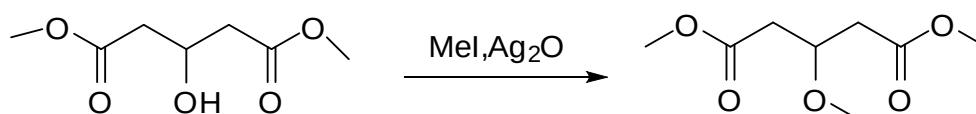


Dados experimentais:



Etapa 1. 3-hidroxipentanodioato de dimetila

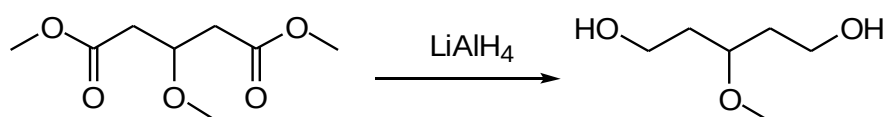
[00372] A uma mistura de 3-oxopentanodioato de dimetila (20 g, 115 mmols) em MeOH anidroso (140 mL) foi adicionado NaBH₄ (2,33 g, 63,18 mmols) em pequenas porções durante 10 minutos. A mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e concentrada. Água e EtOAc foram adicionados e a fase orgânica foi separada e secada. A camada orgânica combinada foi concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 3-hidroxipentanodioato de dimetila (9 g, 44%). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,51 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,70 (m, 6H), 4,45 (m, 1H).



Etapa 2. 3-metoxipentanodioato de dimetila

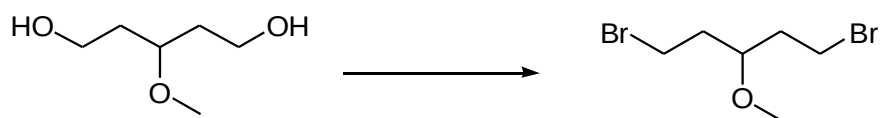
[00373] A uma solução de 3-hidroxipentanodioato de dimetila (9 g,

51,1 mmols) em DMF (70 mL) foi adicionado Ag_2O (35,5 g, 154,3 mmols) e iodometano (48,2 g, 339,2 mmols) sob resfriamento. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com água. Éter foi adicionado e a camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 3-metoxipentanodioato de dimetila (8 g, 82%). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,48 (m, 4H), 3,21 (m, 3H), 3,50 (m, 6H), 3,85 (s, 1H).



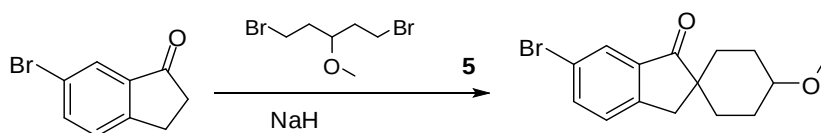
Etapa 3. 3-metoxipentano-1,5-diol

[00374] A uma suspensão agitada de LAH (1,77 g, 46,6 mmols) em THF (40 mL) sob N_2 que foi resfriada para 0°C , foi adicionado 3-metoxipentanodioato de dimetila (3,7 g, 19,5 mmols). A mistura foi agitada durante a noite. NaOH aquoso (1 N, 12 mL) foi adicionado a 0°C . A mistura foi filtrada e a massa foi lavada com EtOAc 3 vezes. O filtrado foi secado e concentrado para fornecer 3-metoxipentano-1,5-diol (1 g, 38%). ^1H -RMN (CDCl_3): 1,75 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 3,37 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 4H).



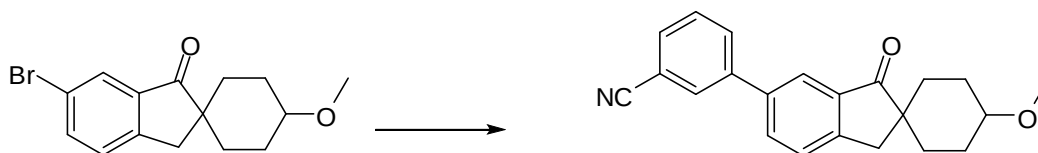
Etapa 4. 1,5-dibromo-3-metoxipentano

[00375] A uma solução de 3-metoxipentano-1,5-diol (1 g, 7,46 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado PPh_3 (5,77 g, 22,05 mmols) e CBr_4 (4,87 g, 14,7 mmols) a 0°C . A mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 1,5-dibromo-3-metoxipentano (1,2 g, 62%). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,0 (m, 4H), 3,3 (m, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H).



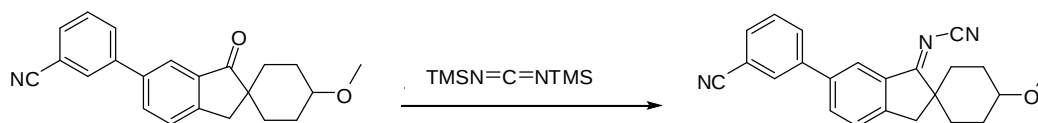
Etapa 5. 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[00376] Uma mistura de 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (1,037 g, 4,94 mmols) e 1,5-dibromo-3-metoxipentano (1,2 g, 4,94 mmols) em THF (16 mL) foi adicionado NaH (237,12 mg, 60%, 9,88 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi refluxada durante 3 horas. A mistura foi saciada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (60 mg, 4%).



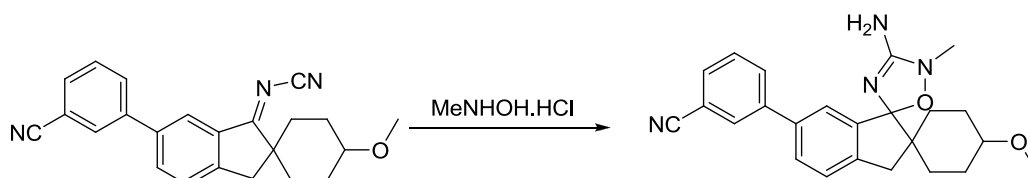
Etapa 6. 3-(4-metóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-6'-il)benzonitrila

[00377] A uma solução de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (40 mg, 0,130 mmol) e ácido 3-cianofenilborônico (30,5 mg, 0,208 mmol) em Cs_2CO_3 (2 M, 0,247 mL) e 1,4-dioxano (1,2 mL) sob N_2 foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7,5 mg). A mistura foi agitada a 100 °C durante 6 minutos. Após resfriada para a temperatura ambiente, a camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC para fornecer 3-(4-metóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (20 mg, 46%).



Etapa 7. (E)-N-(5'-(3-cianofenil)-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno) cianamida

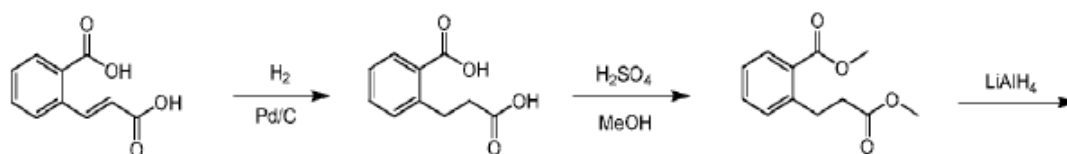
[00378] A uma solução de 3-(4-metóxi-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il) benzonitrila (30 mg, 0,09 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,2 mL). Esta foi agitada em micro-ondas a 50 °C durante 5 minutos. Em seguida, bis-trimetilsililcarbodiimida (0,2 mL, 0,146 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada em micro-ondas a 60 °C durante 10 minutos. A mistura reacional foi vertida em água gelada, extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer (E)-N-(5'-(3-cianofenil)-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno) cianamida (30 mg, bruto).

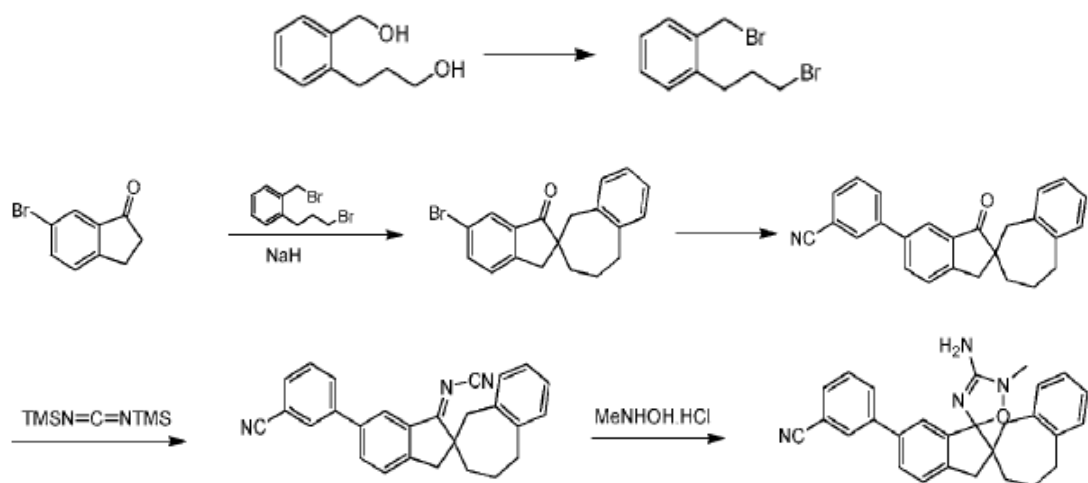


Etapa 8. Preparação de Composto 25

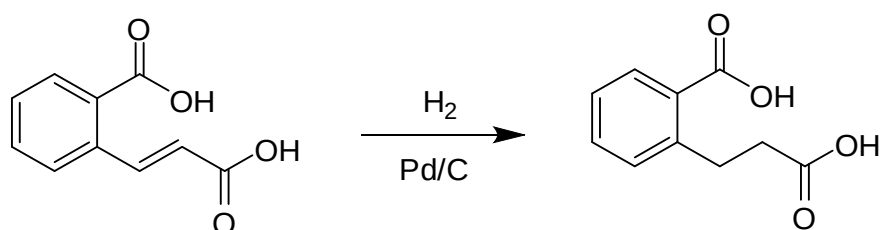
[00379] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (7 mg, 0,085 mmol) em MeOH anidro (1 mL) foi adicionado NaOMe (25% em MeOH (% em peso), 0,017 mL), seguido por (E)-N-(5'-(3-cianofenil)-4-metoxiespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (30 mg, 0,085 mmol). Após agitar durante 15 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi redissolvido em DCM (5 mL). A mistura foi filtrada, e o solvente foi removido para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 25 (2,35 mg, 7%). ^1H -RMN (MeOD): 1,37 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 2,09 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (m, 3H), 3,45 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,0 (m, 2H).

Exemplo 18. Preparação de composto 46



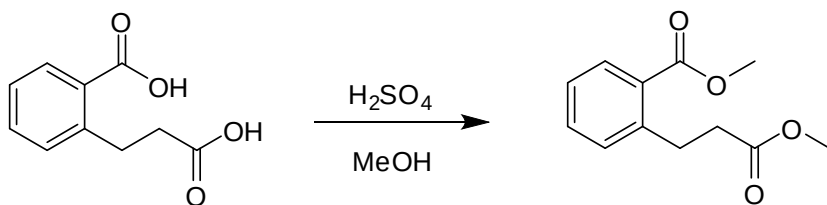


Dados experimentais:



Etapa 1. Ácido 2-(2-carboxietil)benzoico

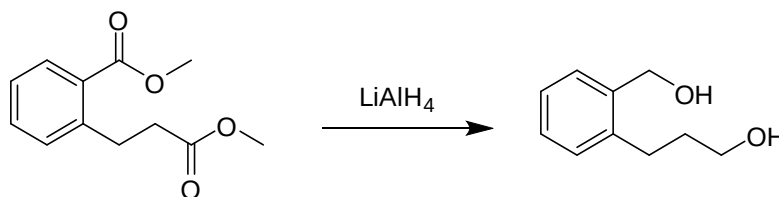
[00380] Uma mistura de ácido 2-(2-carboxivinil)benzoico (5 g, 26 mmols) em MeOH (45 mL) foi borbulhada com H₂ (10 psi) em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer ácido 2-(2-carboxietil)benzoico (5,2 g, 100%).
¹H-RMN (CDCl₃): 2,61 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).



Etapa 2. 2-(3-metóxi-3-oxopropil)benzoato de metila

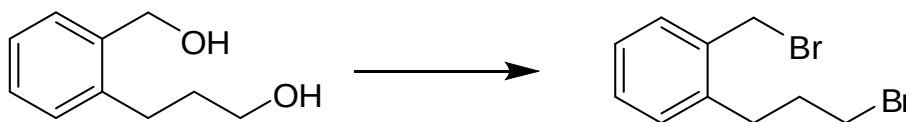
[00381] H₂SO₄ concentrado (1,7 mL) foi adicionado gotejado em uma mistura de ácido 2-(2-carboxietil)benzoico (5 g, 25,9 mmols) em MeOH (21 mL) sob resfriamento. A mistura foi refluxada durante a noite. A mistura foi concentrada e EtOAc foi adicionado. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer 2-(3-metóxi-3-

oxopropil)benzoato de metila (5,75 g, 100%). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,67 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,92 (m, 1H).



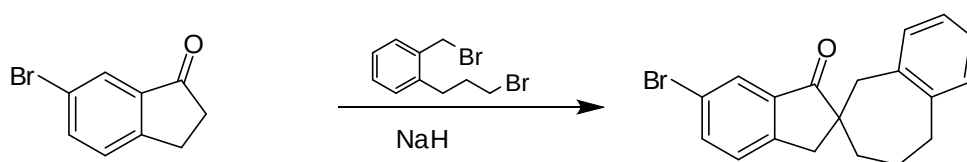
Etapa 3. 3-(2-(hidroximetil)fenil)propan-1-ol

[00382] Uma solução agitada de LAH (1,89 g, 49,77 mmols) em Et_2O (40 mL) sob N_2 foi resfriada para 0 °C e foi adicionado AlCl_3 (1,6 g, 11,8 mmols). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. Uma mistura de 2-(3-metóxi-3-oxopropil)benzoato de metila (2 g, 9 mmols) em Et_2O foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada durante a noite. NaOH aquoso (1 N, 12 mL) foi adicionado a 0°C. A mistura foi filtrada e a massa foi lavada com EtOAc 3 vezes. O filtrado foi secado e concentrado para fornecer 3-(2-(hidroximetil)fenil)propan-1-ol (1,46 g, 98%). ^1H -RMN (CDCl_3): 1,85 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,27 (m, 2H).



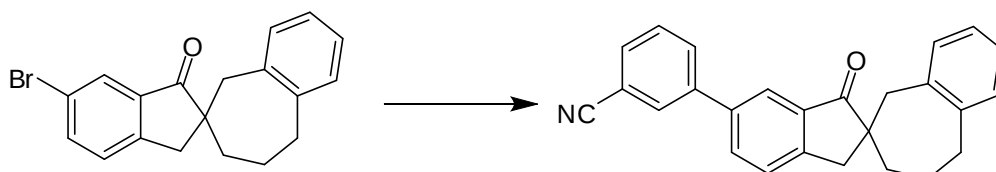
Etapa 4. 1-(bromometil)-2-(3-bromopropil)benzeno

[00383] A uma solução de 3-(2-(hidroximetil)fenil)propan-1-ol (1,46 g, 8,85 mmols) em DCM (40 mL) foram adicionados PPh_3 (6,95 g, 26,5 mmol) e CBr_4 (5,86 g, 17,7 mmols) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 1-(bromometil)-2-(3-bromopropil)benzeno (2,27 g, 88%).



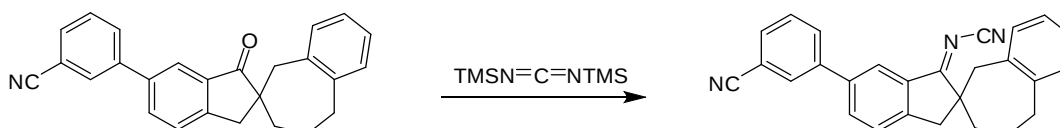
Etapa 5. 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[00384] A uma mistura de 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (1,2 g, 5,71 mmols) e 1-(bromometil)-2-(3-bromopropil)benzeno (1,66 g, 5,71 mmols) em THF (40 mL) foi adicionado NaH (457 mg, 60%, 11,42 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi saciada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona (420 mg, 22%).



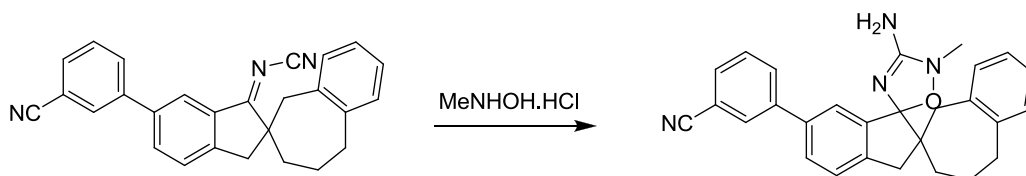
Etapa 6. 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila

[00385] A uma solução de 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona (200 mg, 0,59 mmol) e ácido 3-cianofenilborônico (130 mg, 0,885 mmol) em Cs_2CO_3 (2 M, 1 mL) e 1,4-dioxano (4,2 mL) sob N_2 foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 0,7 horas. Após resfriada para a temperatura ambiente, a camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC para fornecer 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro [benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-6'-il) benzonitrila (120 mg, 56%).



Etapa 7. N-(5'-(3-cianofenil)-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida

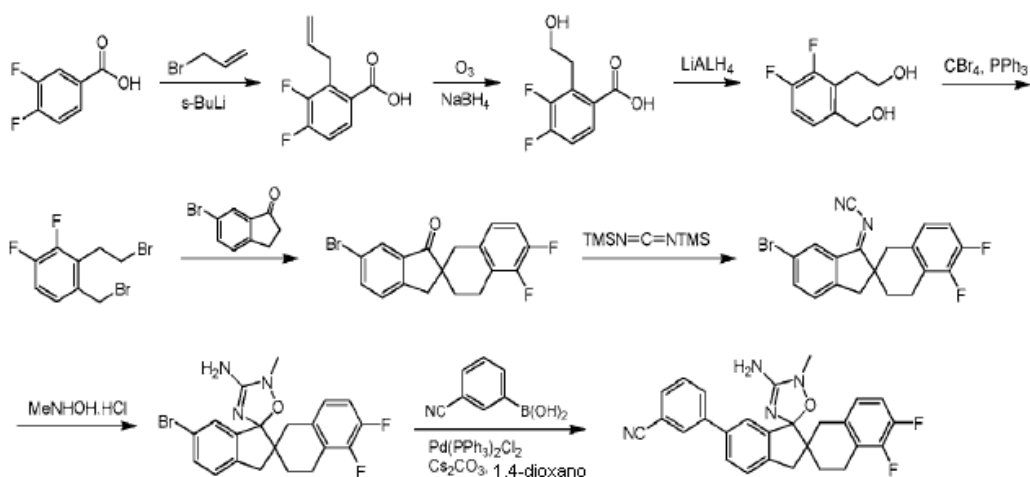
[00386] A uma solução de 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[benzo [7]anuleno-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila (31 mg, 0,086 mmol) em CH₂Cl₂ (2mL) foi adicionado TiCl₄ (66 mg). Isto foi agitado em micro-ondas a 50 °C durante 5 minutos. Em seguida, bis-trimetilsililcarbodiimida (112 mg, 0,6 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em micro-ondas a 60 °C durante 10 minutos. A mistura reacional foi vertida em água gelada, extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtradas. O filtrado foi concentrado para fornecer N-(5'-(3-cianofenil)-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (50 mg, bruto).



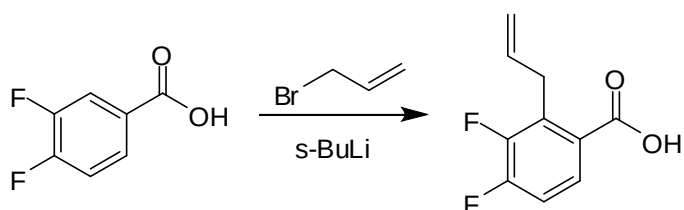
Etapa 8. Preparação de Composto 46

[00387] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (13 mg, 0,13 mmol) em MeOH anidroso (2 mL) foi adicionado NaOMe (25% em MeOH (Wt.%), 5 gotas), seguido por N-(5'-(3-cianofenil)-5,7,8,9-tetra-hidroespiro [benzo[7]anuleno-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (50 mg, 0,13 mmol). Após agitar durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em DCM (5 mL). A mistura foi filtrada, e o solvente foi removido para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 46 (2,38 mg, 4%). ¹H-RMN (MeOD): 1,41 (m, 1H), 1,72-2,23 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,32 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,92 (m, 2H).

Exemplo 19. Preparação de composto 48

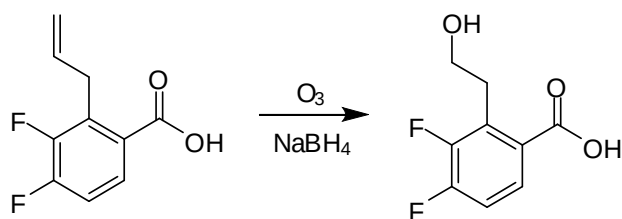


Dados experimentais:



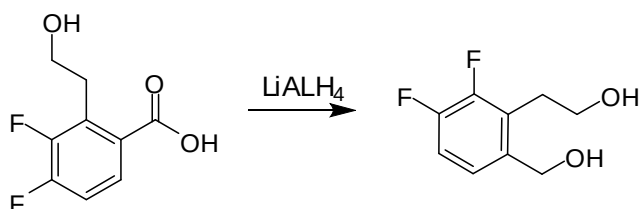
Etapa 1. ácido 2-alil-3,4-difluorobenzoico

[00388] A uma solução de TMEDA (32,2 g, 0,278 mol) em THF seco (150 mL) foi adicionado s-BuLi (1,3 M, 0,278 mol, 214 mL) a -78 °C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 0,5 hora, e em seguida uma solução de ácido 3,4-difluorobenzoico (20 g, 0,127 mol) em THF (100 mL) foi adicionada gota a gota. Após agitar durante 1 hora, CuBr.DMS (3,9 g, 0,019 mol, 15% mol) foi adicionado, seguido por 3-bromoprop-1-eno (46 g, 0,38 mol) em 50 mL de THF. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi saciada com água. A camada aquosa foi lavada com Et₂O, e acidificada com HCl a 4 N. A mistura foi extraída com Et₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer ácido 2-alil-3,4-difluorobenzoico (22 g, 55%). ¹H RMN (CDCl₃): 3,91 (d, 2H), 5,06 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,90 (m, 1H).



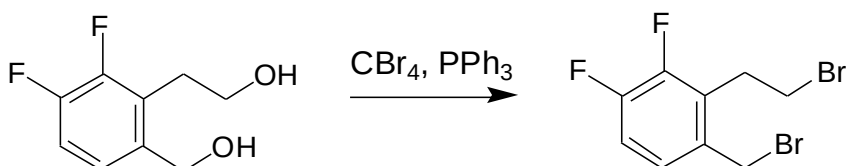
Etapa 2. ácido 3,4-difluoro-2-(2-hidroxietil)benzoico

[00389] Um vapor de O_3 foi borbulhado através de uma solução de ácido 2-alil-3,4-difluorobenzoico (13 g, 0,065 mol) em CH_2Cl_2 absoluto (200 mL) a $-78\text{ }^{\circ}C$ até a mistura tornar-se azul. Em seguida, $NaBH_4$ (7,25 g, 0,196 mol) foi adicionado à mistura acima, e a mistura final foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi concentrada. Água foi adicionada a $0\text{ }^{\circ}C$ e a mistura foi acidificada adicionando HCl a 6 N, e foi extraída com $EtOAc$. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer ácido 3,4-difluoro-2-(2-hidroxietil)benzoico (8,2 g, bruto).



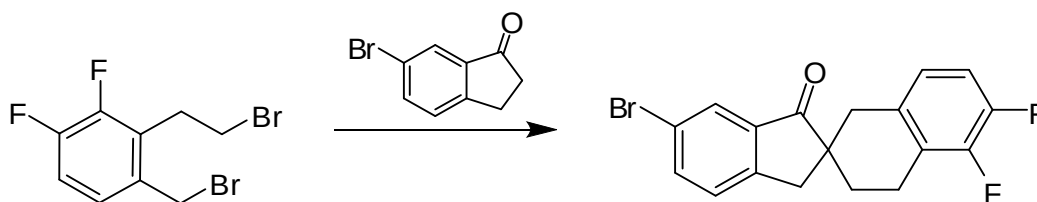
Etapa 3. 2-(2,3-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)etanol

[00390] A uma solução de $LiAlH_4$ (2,45 g, 0,065 mol) em THF (30 mL) foi adicionado ácido 3,4-difluoro-2-(2-hidroxietil)benzoico (8,7 g, 0,043 mol) em THF (60 mL) a $0\text{ }^{\circ}C$. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com 3 mL de H_2O , seguidos por solução de $NaOH$ aquosa (3 mL, 10%). A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia para fornecer 2-(2,3-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)etanol (2,5 g, 31%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,99 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,03 (m, 2H).

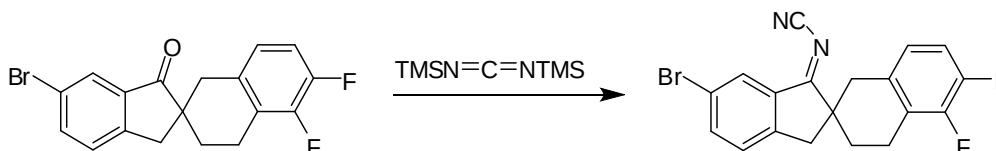


Etapa 4. 2-(2-bromoetil)-1-(bromometil)-3,4-difluorobenzeno

[00391] A uma solução de 2-(2,3-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)etanol (2,5 g, 13,3 mmols) e CBr_4 (10,9 g, 33 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado PPh_3 (8,65 g, 33 mmol) a 0 °C em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em Et_2O e filtrado. O filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para produzir 2-(2-bromoetil)-1-(bromometil)-3,4-difluorobenzeno (3,2 g, 77%). ^1H RMN (CDCl_3): 3,37 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,11 (m, 2H).

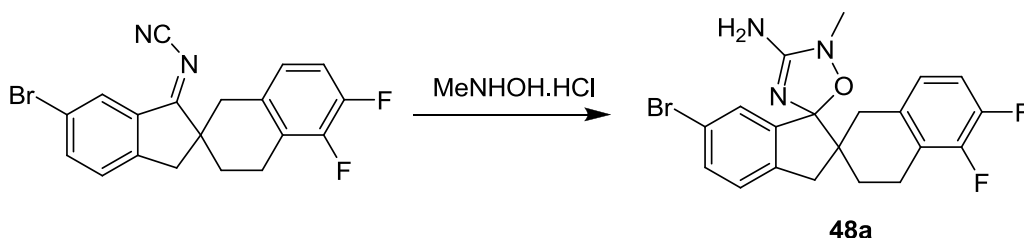
Etapa 5. 6-bromo-5',6'-difluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona

[00392] A uma solução de 2-(2-bromoetil)-1-(bromometil)-3,4-difluorobenzeno (3 g, 9,62 mmols) e 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (2,03 mg, 9,62 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado NaH (0,58 mg, 14,43 mmols), e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A reação foi resfriada e saciada com água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa para produzir 6-bromo-5',6'-difluoro-3',4'- di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (1,6 g, 46%). ^1H RMN (CDCl_3): 1,68 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,89 (d, 1H), 3,07 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,92 (s, 1H).



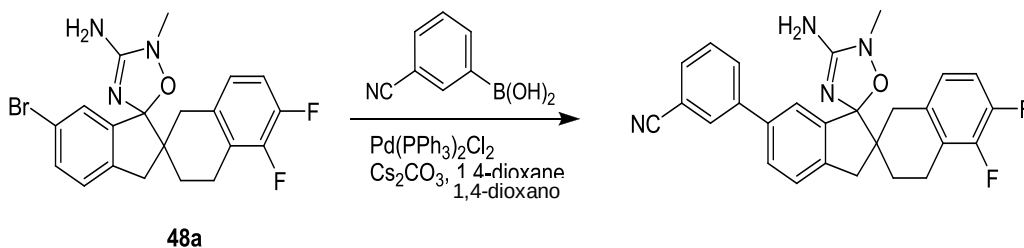
Etapa 6. (Z)-N-(5-bromo-5',6'-difluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida

[00393] A uma solução de 6-bromo-5',6'-difluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (150 mg, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL) foi adicionado TiCl_4 (solução a 1 M em DCM, 0,1,24 mmol) gota a gota em 15 minutos, e agitado durante 1 hora. Em seguida, a esta mistura foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (234 mg, 1,24 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água gelada, extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer (Z)-N-(5-bromo-5',6'-difluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (180 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.



Etapa 7. Composto 48a

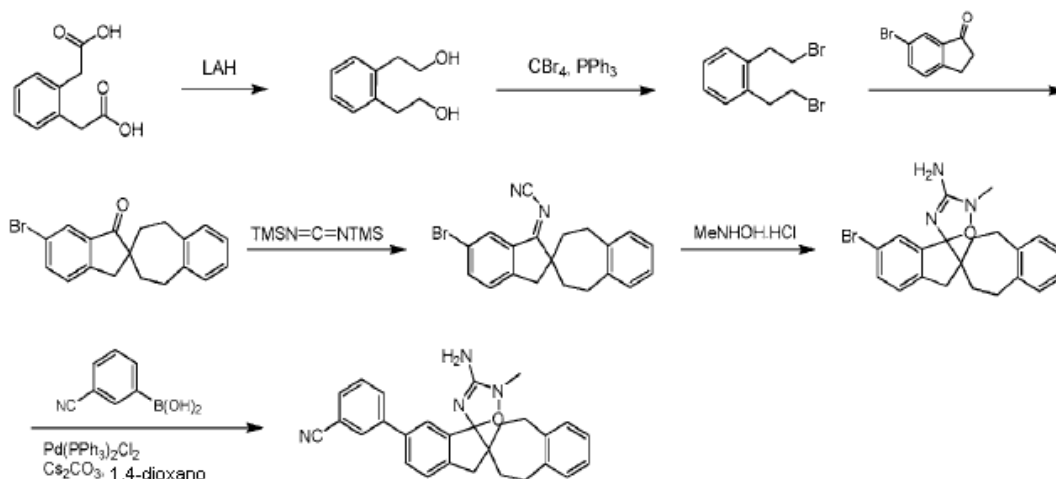
[00394] A uma solução de MeNH.OH.HCl (39 mg, 0,47 mmol) em MeOH anidroso (5 mL) foi adicionado NaOMe (25 % em peso em MeOH , 91 mg, 0,42 mmol), seguido por (Z)-N-(5-bromo-5',6'-difluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (180 mg, 0,47 mmol). Após agitar durante 5 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em CH_2Cl_2 e filtrado. O filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 48a (50 mg, 24%). ^1H RMN (MeOD): 1,72 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,06 (d, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (m, 1H).



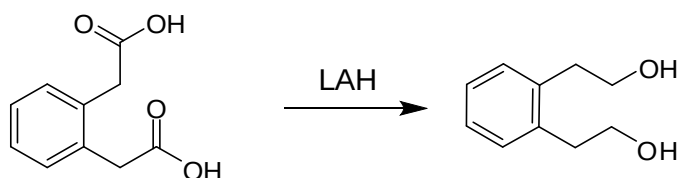
Etapa 8. Composto 48

[00395] $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) em um frasco de 10 mL sob N_2 foi tratado sequencialmente com o composto 48a (50 mg, 0,146 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,2 mL) e ácido 3-cianofenilborônico (43 mg, 0,29 mmol). A mistura foi aquecida sob 110 °C em N_2 sob micro-ondas durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 48 (6,73 mg, 10%). ^1H RMN (MeOD): 1,48 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,93-3,13 (m, 3H), 3,37 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,62-7,83 (m, 4H), 7,97 (m, 2H).

Exemplo 20. Preparação de composto 22

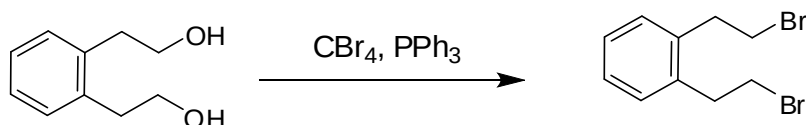


Dados experimentais:



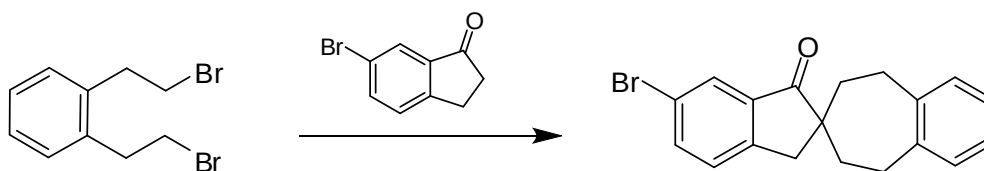
Etapa 1. 2,2'-(1,2-fenileno)dietanol

[00396] A uma solução de ácido 2,2'-(1,2-fenileno)diacético (10 g, 51,5 mmols) em THF (100 mL) foi adicionado LAH em THF (90 mL) gota a gota, a mistura foi refluxada durante 18 horas. A mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente adicionada água (8 mL) gota a gota, seguida por NaOH a 1 N (8 mL), em seguida removido o banho de gelo adicionado água lentamente com agitação até o precipitado cinza tornar-se branco. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer 2,2'-(1,2-fenileno)dietanol bruto (8 g, 94%). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,02 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,24 (t, 1H), 7,19 (m, 4H).



Etapa 2. 1,2-bis(2-bromoetil)benzeno

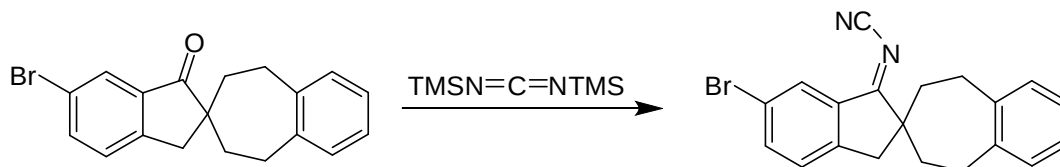
[00397] A uma solução de 2,2'-(1,2-fenileno)dietanol (5 g, 30,1 mmols), perbromo metano (24,7 g, 75,3 mmols) em DCM (200 mL) foi adicionado trifenilfosfina (19,73 g, 75,3 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada, novamente dissolvida por Et_2O , filtrada, a camada orgânica foi concentrada para fornecer produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 1,2-bis(2-bromoetil)-benzeno (2,3 g, 26%). ^1H -RMN (CDCl_3): 3,12 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 7,16 (m, 4H).



Etapa 3. 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona

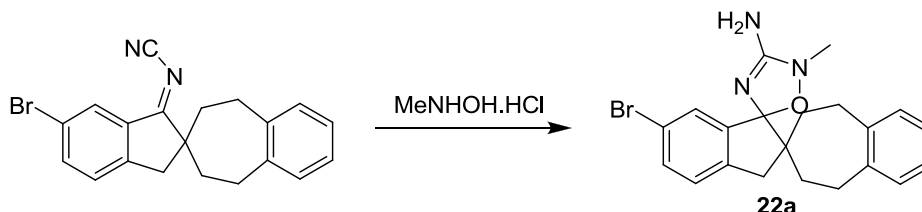
[00398] A uma mistura de 6-bromo-indan-1-ona (300 mg, 1,43 mmol), 1,2-bis(2-bromoetil)-benzeno (414,3 mg, 1,43 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (114 mg, 2,86 mmols) em temperatura ambiente, a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi sacia-

da com água, concentrada, em seguida extraída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , concentrada para 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona (20 mg, 5%).



Etapa 4. (Z)-N-(5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inde- no]-3'(1'H)- ilideno)cianamida

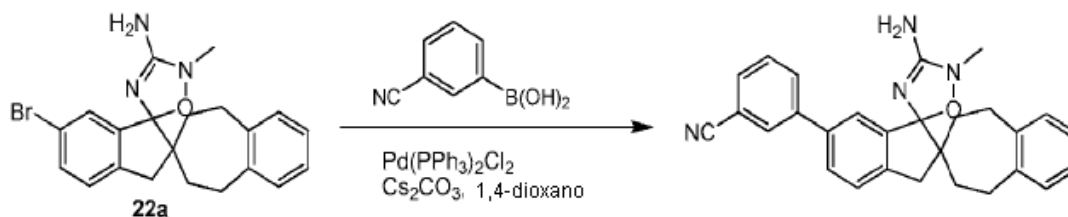
[00399] A uma solução de 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7] anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona (20 mg, 0,059 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (44,7 mg, 0,235 mmol) gota a gota, a mistura foi agitada a 50 °C em Ar_2 sob micro-ondas durante 20 minutos, N,N'-metanodiilidenobis (1,1,1-trimetilsilanamina) (43,8 mg, 0,235 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a 60 °C em Ar_2 sob micro-ondas durante 10 minutos e repetida a mesma operação uma vez e em seguida vertida em água gelada (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , que foi combinado com a camada orgânica. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer (Z)-N-(5'-bromo-5,6,8,9- tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida bruto (20 mg, 4%).



Etapa 5. O composto 22a

[00400] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (4,59 mg, 0,055 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado MeONa (0,02 mL, 25% (peso) em MeOH), seguido por (Z)-N-(5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7] anuleno-7,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (20

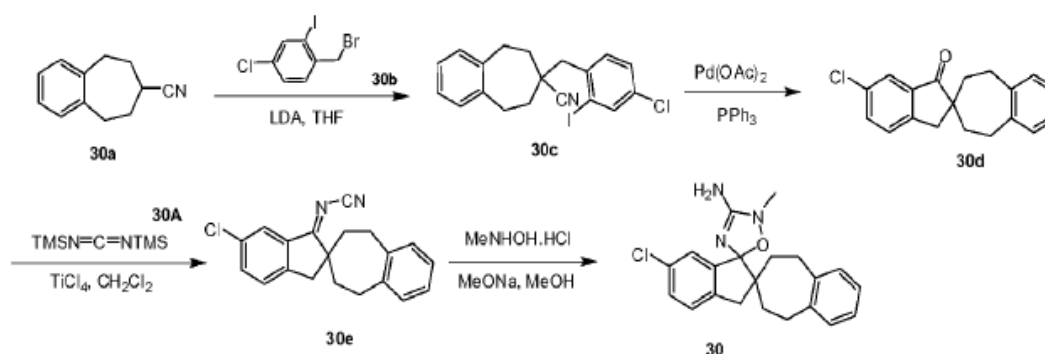
mg, 0,055 mmol). Após agitar durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto bruto 22a (20 mg).



Etapa 6. Composto 22

[00401] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) em um tubo de 10 mL sob Ar_2 foi tratado sequencialmente com composto 1 (20 mg, 0,049 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,3 mL) e ácido 3-cianofenilborônico (14,4 mg, 0,097 mmol). A mistura foi aquecida sob micro-ondas a 120 °C durante 25 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa e em seguida por HPLC preparativa para fornecer o composto puro 22 (1,12 mg, 5%). ^1H -RMN (MeOD): 1,53 (t, 0,7H), 1,71 (m, 1H), 1,89 (m, 1,5H), 2,16 (m, 0,6H), 2,79 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,27 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (d, 0,6H), 7,71 (m, 1,5H), 7,79 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,03 (m, 1H).

Exemplo 21. Preparação de composto 30



Etapa 1: Preparação de composto 30c

[00402] A uma solução de LDA (5,2 mL, 9,36 mmols, 1,8 M em THF) em THF (10 mL) foi adicionada a solução de composto 30a (800 mg, 4,68 mmols) em THF (15 mL) lentamente a -60 °C. Isto foi agitado

a -60 °C durante 30 minutos. À mistura resultante a solução de composto 30b (1,38 g, 4,21 mmols) em THF (4 mL) foi adicionada lentamente. A mistura resultante foi agitada a -60 °C durante 1,5 horas. A mistura reacional foi saciada com água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas até a secura para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para fornecer o composto 30c (750 mg, 38% de rendimento) como sólido amarelo.

[00403] ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,58-7,73 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H).

Etapas 2: Preparação de composto 30d

[00404] Um frasco de 100 mL foi carregado com o composto 30c (0,75 g, 1,78 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0523 g, 0,23 mmol), Ph₃P (0,136 g, 0,52 mmol), DMF (28 mL) e H₂O (3,13 mL). A mistura resultante foi desgaseificada e em seguida Et₃N (0,216 g, 2,14 mmols) foi adicionado sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 130 °C durante 4 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (10 mL). A solução foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas até a secura para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para fornecer o composto 30d (30 mg, 8% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,58-7,73 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,89 (br s, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H).

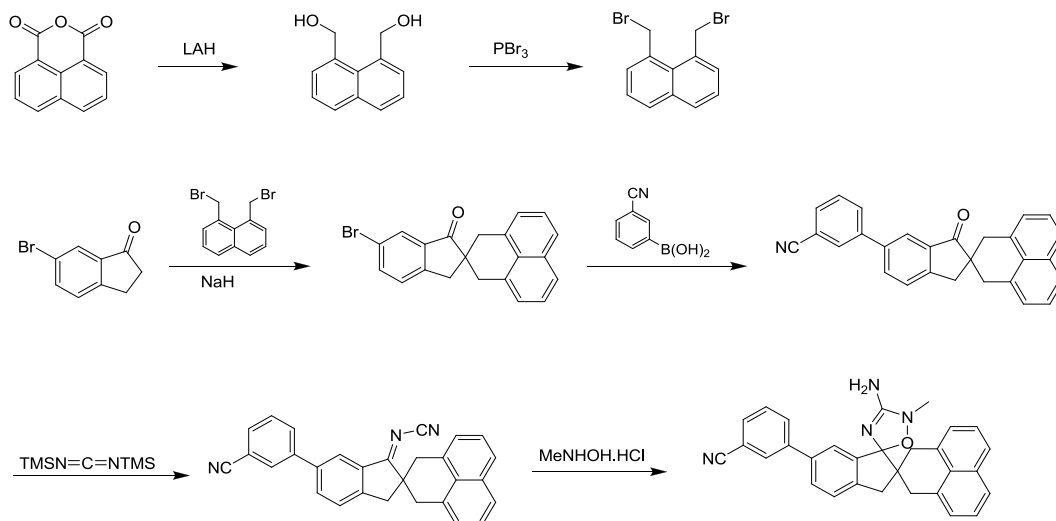
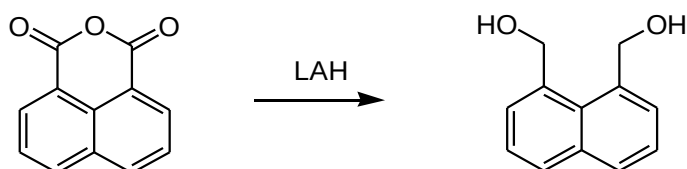
Etapas 3: Preparação de composto 30e

[00405] A uma solução de composto 30d (30 mg, 0,102 mmol) em CH₂Cl₂ (2mL) foi adicionado TiCl₄ (0,408mL, 0,408 mmol). Isto foi agi-

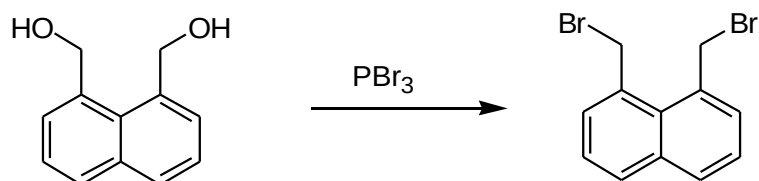
tado a 50 °C durante 6 min em micro-onda. À mistura resultante bis-trimetilsililcarbodiimida (0,05mL, 0,224 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 12 min em micro-onda. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi vertida em água gelada (10 mL). A solução foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas até a secura para fornecer o composto 30e (30 mg, 93% de rendimento bruto) como sólido amarelo, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

Etapa 4: Preparação de Composto 30

[00406] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (7,9 mg, 0,094 mmol) em MeOH anidroso (2 mL) foi adicionada uma solução de NaOMe (10% em peso, 0,048 mL, 0,0846 mmol) em metanol seguida por composto 30e (30 mg, 0,094 mmol). Após ser agitada durante 20 min, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL). A mistura foi filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 30 (4,9 mg, 14% de rendimento) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,017 min e 1,078 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 368[M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,63-7,77 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 4H) 3,32 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 3H), 2,77-2,84 (s, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H).

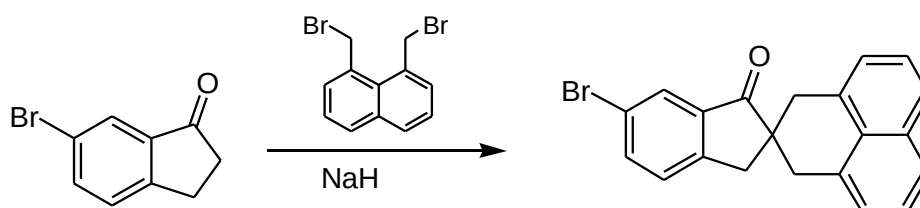
Exemplo 22. Preparação de composto 61**Dados experimentais:****Etapa 1. (8-hidroximetil-naftalen-1-il)-metanol**

[00407] Benzo[de]isocromeno-1,3-diona (30 g, 0,15 mol) em THF anidroso (300 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de LAH (10 g, 0,38 mol) em THF anidroso (200 mL). A mistura reacional resultante foi refluxada durante 3 h, em seguida deixada resfriar e descansar durante a noite em temperatura ambiente. Água e 10% de NaOH aq. foram adicionados gota a gota, filtrados. O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi usado diretamente sem purificação (1,15 g, bruto). ^1H -RMN (CDCl_3): 5,06 (m, 4H), 5,23 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

**Etapa 2. 1,8-bis-bromometil-naftleno**

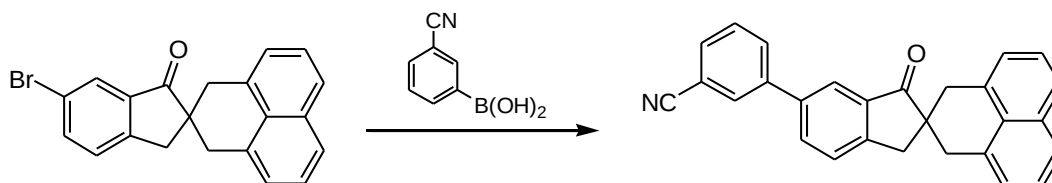
[00408] Uma mistura de naftleno-1,8-diildimetanol (1,15 g, 6 mmols) e CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada mecanicamente e PBr_3 (1,2 mL) adiciona-

do gota a gota durante 20 min. Durante a primeira metade da adição a solução foi refluxada espontaneamente. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, água foi adicionada gota a gota com agitação durante 20 min, o que novamente causou refluxo e evolução de muito HBr. Após agitar durante mais 2 h, água foi adicionada e as camadas separadas e a camada orgânica lavada com água. A camada orgânica foi evaporada em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi usado diretamente sem purificação (1,6 g, 84%). ^1H -RMN (CDCl_3): 5,30 (s, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,87 (m, 2H).



Etapa 3. 6-bromo-1',3'-di-hidroespiro[indeno-2,2'-fenalen]-1(3H)-ona

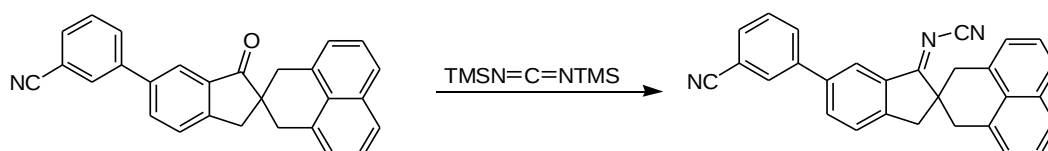
[00409] A uma mistura de 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (400 mg, 1,9 mmol) e 1,8-bis(bromometil)naftleno (596 mg, 1,9 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado NaH (152 mg, 3,8 mmols) em temperatura ambiente, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi saciada com água, concentrada, em seguida extraída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer 6-bromo-1',3'-di-hidroespiro[indeno-2,2'-fenalen]-1(3H)-ona (386 mg, 56%). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,79 (d, 2H), 3,50 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,92 (m, 1H).



Etapa 4. 3-(1-oxo-1',1',3,3'-tetra-hidroespiro[indeno-2,2'-fenaleno]-6-il)-benzonitrila

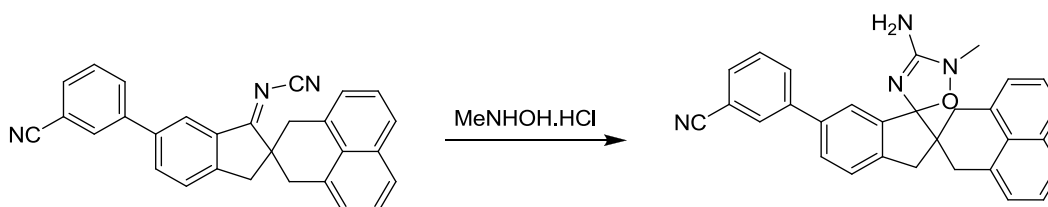
[00410] 6-Bromo-1',3'-di-hidroespiro[indeno-2,2'-fenalen]-1(3H)-ona

(200 mg, 0,57 mmol) e ácido 3-cianofenilborônico (168 mg, 1,17 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (5 mL), Cs_2CO_3 (0,6 mL, 2 M) foi adicionado. Em seguida, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) foi adicionado sob N_2 . A mistura foi aquecida a 100 °C durante 10 minutos sob micro-onda. O solvente foi removido em vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer 3-(1-oxo-1,1',3,3'- tetra-hidroespiro[indeno-2,2'-fenaleno]-6-il)benzonitrila (130 mg, 60%).



Etapa 5. (E)-N-(5-(3-cianofenil)-1',3'-di-hidroespiro[indeno-2,2'- fenaleno]-3(1H)- ilideno)cianamida

[00411] A uma solução de 3-(1-oxo-1,1',3,3'-tetra-hidroespiro[indeno-2,2'-fenaleno]-6-il)benzonitrila (130 mg, 0,34 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (257 mg, 1,35 mmol), em seguida a mistura foi aquecida a 50 °C durante 5 minutos sob micro-onda. Em seguida, o reagente foi adicionado, e isto foi aquecido a 60 °C durante 10 minutos. A mistura reacional foi vertida em água gelada, e em seguida extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi usado diretamente sem purificação (70 mg, bruto).

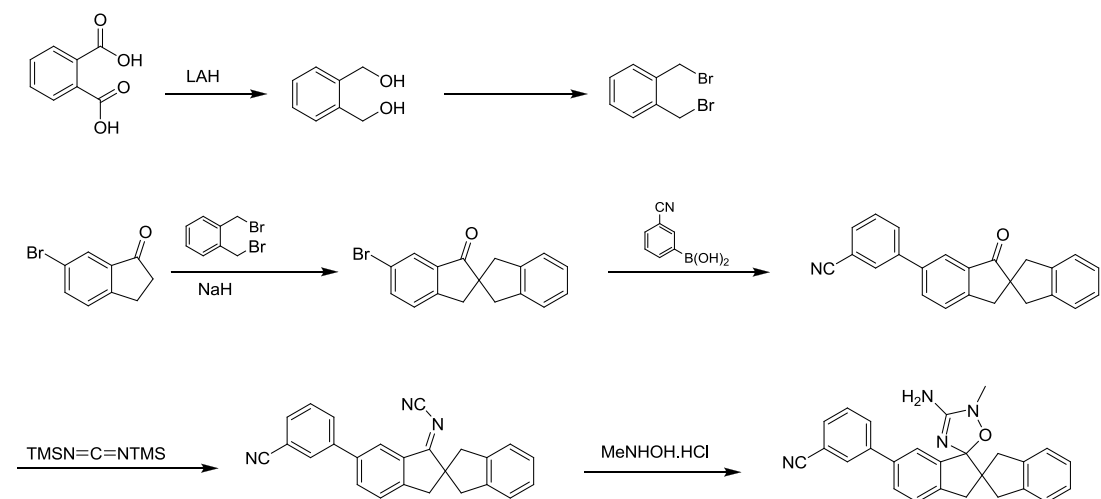


Etapa 6. Composto 61

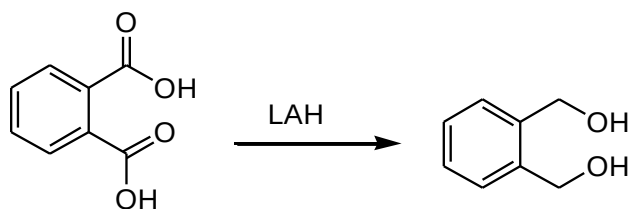
[00412] A uma solução de MeNHOH.HCl em MeOH anidroso foi adicionado NaOMe (25% em MeOH) seguido por (E)-N-(5-(3-cianofenil)-1',3'-di-hidroespiro[indeno-2,2'-fenaleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (35 mg, 0,085 mmol). Após agitar durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em

DCM. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 61 (1,02 mg, 3%). ^1H -RMN (MeOD): 2,76 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,98 (m, 1H)

Exemplo 23. Preparação de composto 40

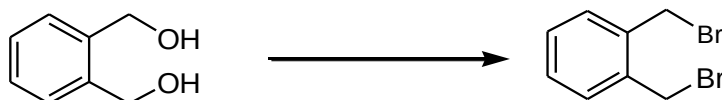


Dados experimentais:



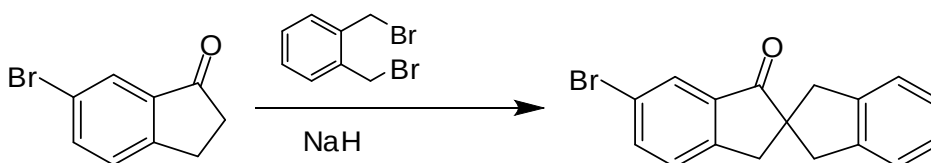
Etapa 1. 1,2-fenilenodimetanol

[00413] A uma solução de ácido ftálico (9 g, 0,05 mol) em THF anidro (200 mL) foi adicionado LAH (7,6 g, 0,2 mol) em THF (250 mL) gota a gota, e a mistura foi refluxada durante 18 horas. A mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente adicionada água gota a gota, seguida por 50% de NaOH (150 mL), e em seguida removido o banho de gelo adicionado água lentamente com agitação até o precipitado cinza tornar-se branco. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer 1,2-fenilenodimetanol bruto (7 g, 92%).



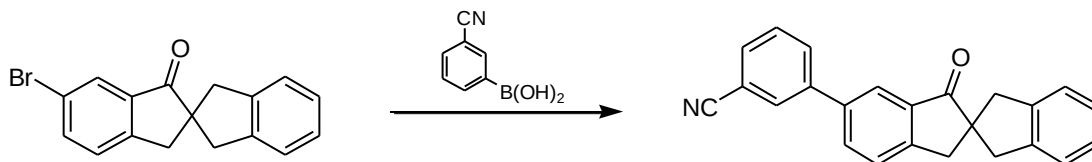
Etapa 2. 1,2-bis(bromometil)benzene

[00414] A uma solução de 1,2-fenilenodimetanol (2,6 g, 17 mmols), perbromo metano (13,7 g, 41,8 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado trifenilfosfina (10,95 g, 41,8 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada, novamente dissolvida por Et₂O, filtrada, a camada orgânica foi concentrada para fornecer 1,2-bis(bromometil)benzene bruto (4,2 g, 89%).



Etapa 3. 6-bromo-1',3'-di-hidro-2,2'-espirobi[inden]-1(3H)-ona

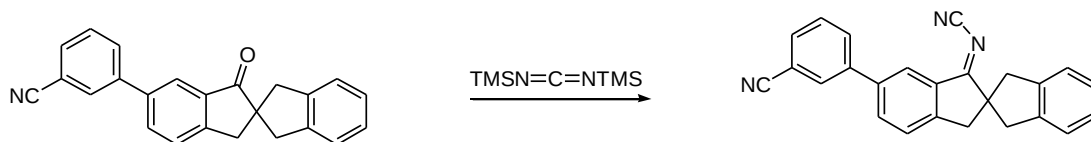
[00415] A uma mistura de 6-bromo-indan-1-ona (1,05 g, 5 mmols), 1,2-bis(bromometil)benzene (1,31 g, 5 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (240 mg, 10 mmols) em temperatura ambiente, a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi saciada com água, concentrada, em seguida extraída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, concentrada para 6-bromo-1',3'-di-hidro-2,2'-espirobi[inden]-1(3H)-ona (1,8 g, 33%).



Etapa 4. 3-(1-oxo-1,1',3,3'-tetra-hidro-2,2'-espirobi[indeno]-6-il) benzonitrila

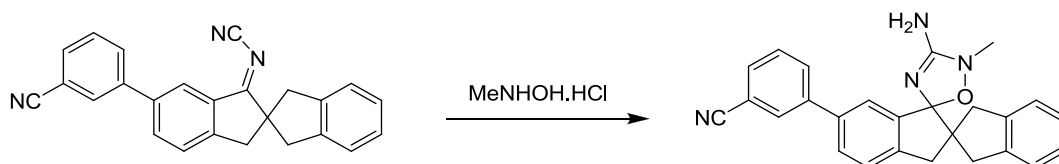
[00416] 6-Bromo-1',3'-di-hidro-2,2'-espirobi[inden]-1(3H)-ona (314 mg, 1 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (294 g, 2 mmols) em [1,4]-dioxano (12 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 3,2 mL), em seguida Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0,01 mmol) foram adicionados sob Ar₂, a mistura foi agitada a 100 °C durante 5 minutos sob micro-onda. A mistura reacional foi concen-

trada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC para fornecer 3-(1-oxo-1,1',3,3'-tetra-hidro-2,2'-espirobi[indeno]-6-il)benzonitrila (34 mg, 10%). ^1H -RMN (CDCl_3): 3,00 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,11 (m, 1H).



Etapa 5. (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-1',3'-di-hidro-2,2'-espirobi[indeno]-3(1H)-ilideno) cianamida

[00417] A uma solução de 3-(1-oxo-1,1',3,3'-tetra-hidro-2,2'-espirobi[indeno]-6-il)benzonitrila (34 mg, 0,1 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TiCl_4 (76 mg, 0,4 mmol) gota a gota, a mistura foi agitada a 50 °C em Ar_2 sob micro-ondas durante 5 minutos, N,N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (74 mg, 0,4 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a 60 °C em Ar_2 sob micro-ondas durante 10 minutos e vertida em água gelada (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , que foi combinado com a camada orgânica. A camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer ((Z)-N-(5-(3-cianofenil)-1',3'-di-hidro-2,2'-espirobi[indeno]-3(1H)-ilideno)cianamida bruto (36 mg, 99%).

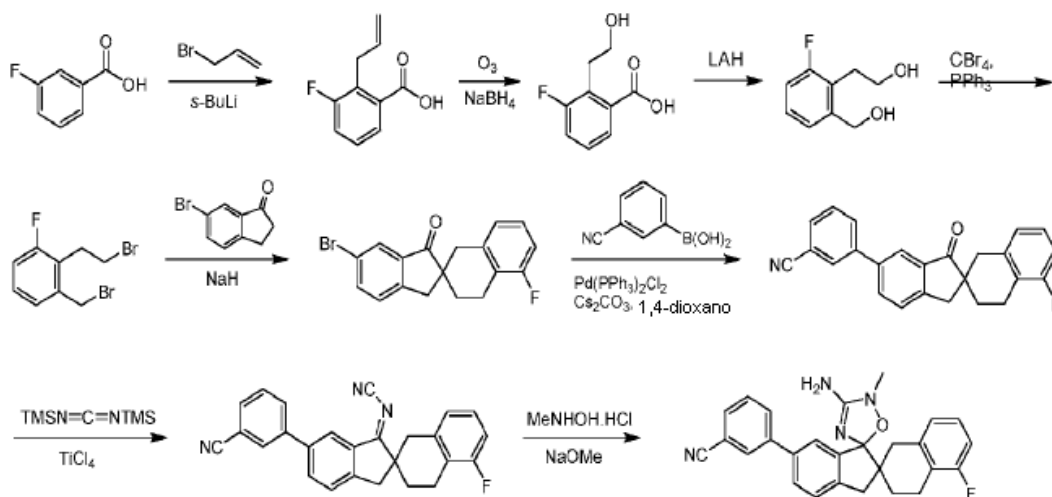


Etapa 10. Composto 40

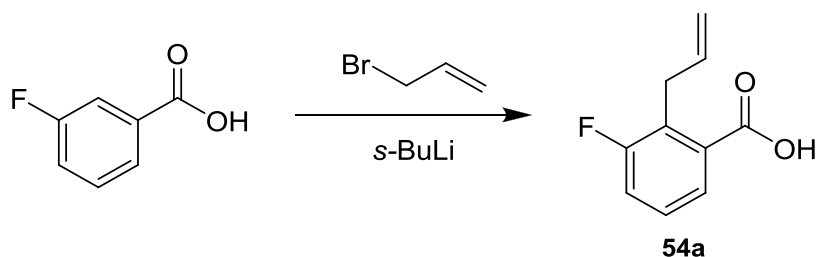
[00418] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (11. mg, 0,134 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado MeONa (0,026 mL, 25% (peso) em MeOH), seguido por (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (50 mg, 0,13 mmol). Após agitar durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa, e em seguida

HPLC para fornecer o composto 40 (2,19 mg, 5%). ^1H -RMN (MeOD): 2,79 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,02-3,19 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,02 (m, 2H).

Exemplo 24. Preparação de composto 54



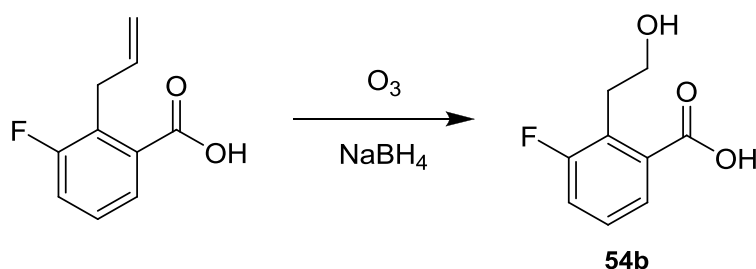
Dados experimentais:



Preparação de composto 54a

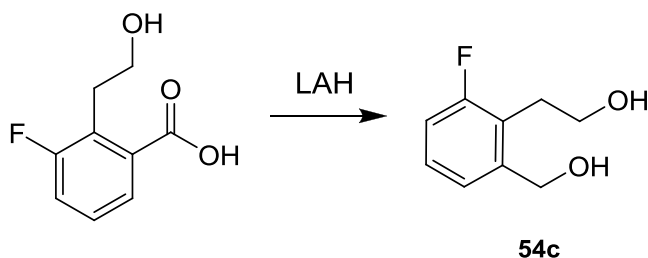
[00419] A uma solução de TMEDA (25,5 g, 0,22 mol) em THF seco (150 mL) foi adicionado s-BuLi (1,3 M, 0,22 mol, 169 mL) a -78°C . A mistura foi agitada nesta temperatura durante 0,5 hora, e uma solução de ácido 3-fluorobenzoico (14 g, 0,1 mol) em THF (50 mL) foi adicionada gota a gota. Após ser agitado durante 1 hora, CuBr/DMS (3,09 g, 0,015 mol, 15%mol) foi adicionado, seguido por adição de 3-bromoprop-1-eno (36 g, 0,3 mol) em 50 mL de THF. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente, e saciada com água. A camada aquosa foi lavada com Et_2O , e acidificada com HCl a 4 N. A mistura foi extraída com Et_2O . A camada orgânica foi lavada com sal-

moura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 54a (14,2 g, 79%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,87 (d, 2H).



Preparação de composto 54b

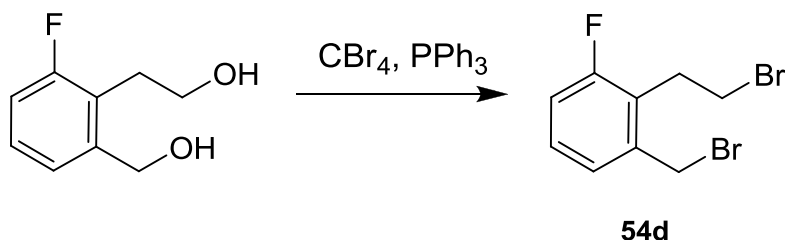
[00420] Um vapor de O_3 foi borbulhado através de uma solução de ácido 2-álil-3-fluorobenzoico (8,0 g, 0,044 mol) em metanol absoluto (50 mL) a -78°C até a mistura tornar-se azul. A solução de ozonida foi adicionada gota a gota a uma solução resfriada de NaOH (0,066 mol, 2,64 g) e NaBH_4 (0,22 mol, 8,2 g) em 50% de etanol aquoso (50 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água foi adicionada a 0°C e a mistura foi acidificada adicionando HCl a 6 N, e extraída com EtOAc . A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 54b (6 g, bruto).



Preparação de composto 54c

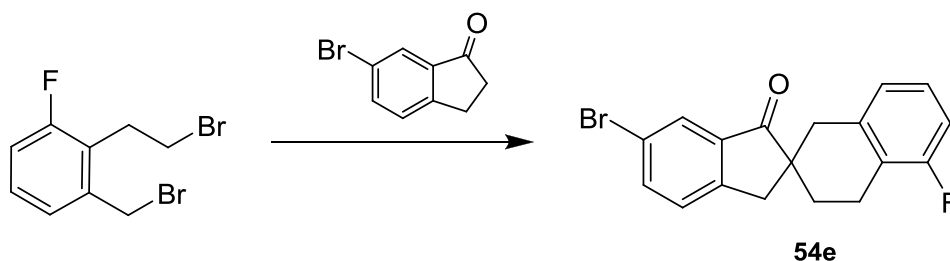
[00421] A uma solução de LiAlH_4 (2,76 g, 0,072 mol) em THF (50 mL) foi adicionado ácido 3-fluoro-2-(2-hidroxietil)-benzoico (6 g, 0,036 mol) em THF (30 mL) a 0°C . A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, saciada com 3 mL de H_2O , seguidos por adição de 3 mL de 10% de solução de NaOH aquosa. A solução foi filtrada, e o filtrado foi concentrado, o resíduo foi purificado por cromatografia.

tografia para fornecer o composto 54c (2,5 g, 41%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,02 (m, 4H).



Preparação de composto 54d

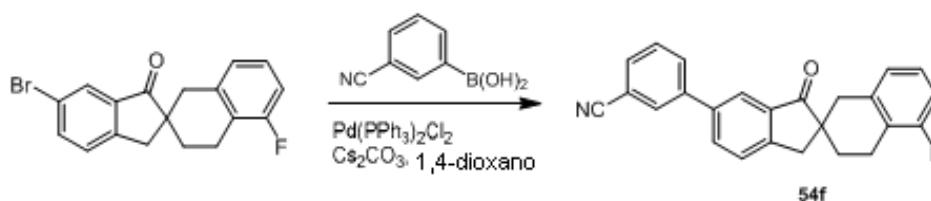
[00422] A uma solução de 2-(2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil)etanol (3 g, 17,5 mmols) e CBr_4 (14,4 g, 43,9 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado PPh_3 (11,5 g, 43,9 mmols) a 0 °C em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O e filtrado. O filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para produzir o composto 54d (2,5 g, 48%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,33 (t, 2H).



Preparação de composto 54e

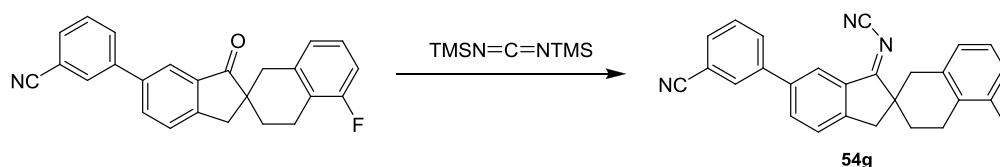
[00423] A uma solução de 2-(2-bromoetil)-1-(bromometil)-3-fluorobenzeno (500 mg, 1,69 mmol) e 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (356 mg, 1,69 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado NaH (102 mg, 2,54 mmol), e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A reação foi resfriada, e saciada com água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada, o resíduo foi purificado por TLC pre-

parativa para produzir o composto 54e (210 mg, 36%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,49 (d, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).



Preparação de composto 54f

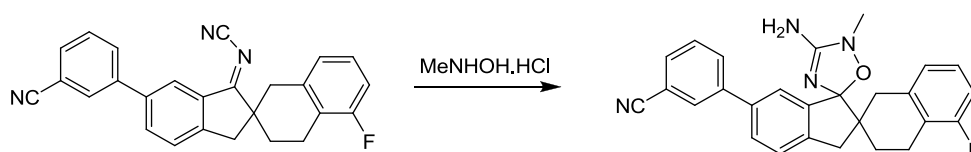
[00424] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) em um frasco de 10 mL sob N_2 foi tratado sequencialmente com a solução 6-bromo-5'-fluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro [indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (100 mg, 0,29 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,3 mL), e ácido 3-cianofenilborônico (64 mg, 0,43 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C sob N_2 em micro-ondas durante 10 minutos, concentrada em vácuo, e purificada por TLC preparativa para fornecer o composto 54f (100 mg, 94%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,52 (d, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).



Preparação de composto 54g

[00425] A uma solução de 3-(5'-fluoro-1-oxo-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftleno]-6-il)benzonitrila (100 mg, 0,29 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL) foi adicionado TiCl_4 (solução a 1 M em DCM, 0,817 mmol) gota a gota em 15 minutos. Esta mistura foi aquecida a 50 °C sob N_2 em micro-ondas durante 10 minutos, adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (206 mg, 1,09 mmol) gota a gota, aquecida a 60 °C sob N_2 em micro-ondas durante mais 10 minutos, vertida em

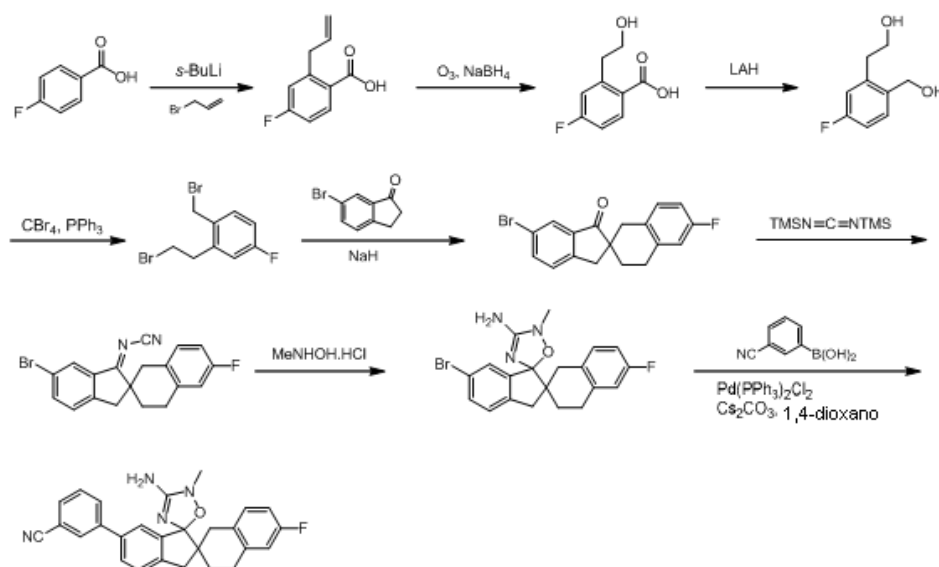
água gelada, e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 54g (105 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

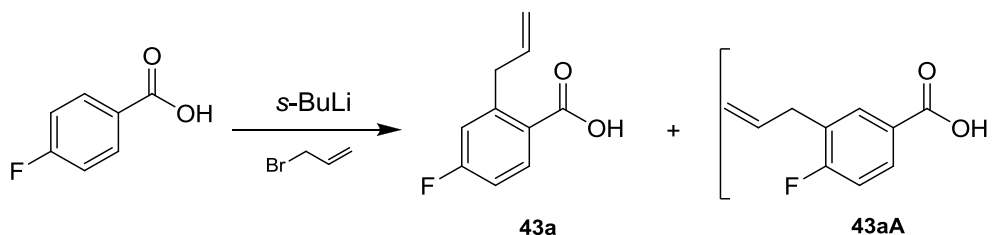


Preparação de composto 54

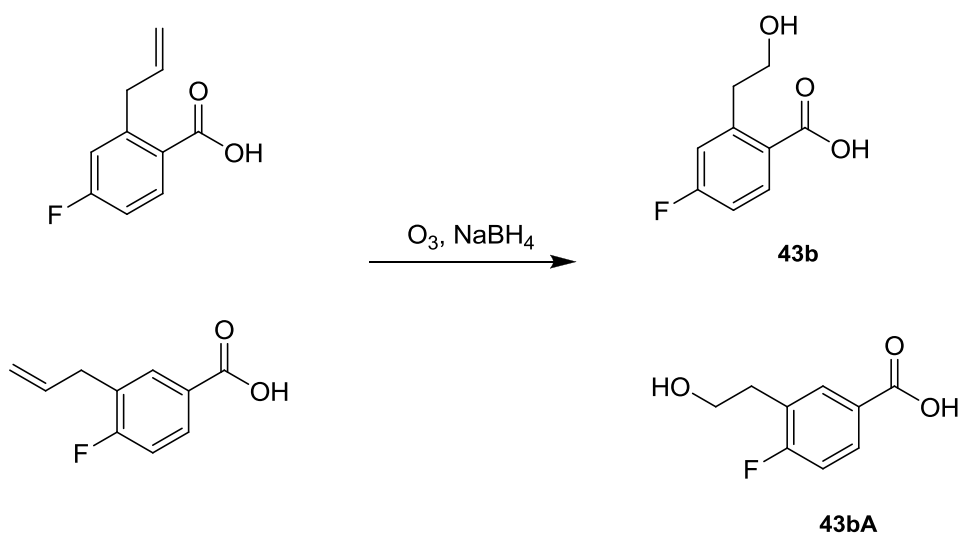
[00426] A uma solução de MeNH.OH.HCl (22,5 mg, 0,269 mmol) em MeOH anidro (5 mL) foram adicionados NaOMe (25 % em peso em MeOH , 53 mg, 0,242 mmol) e (Z)-N-(5-(3-cianofenil)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftlino]-3(1H)-ilideno)cianamida (105 mg, 0,269 mmol). Após ser agitado durante 20 minutos, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . Após filtração, o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC preparativa para produzir o composto 54 (25 mg, 21%). ^1H RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,92-8,01 (m, 2H), 7,62-7,83 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,38 (d, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,48-2,84 (m, 3H), 1,89-2,23 (m, 2H); ESI MS: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25. Preparação de Composto 43



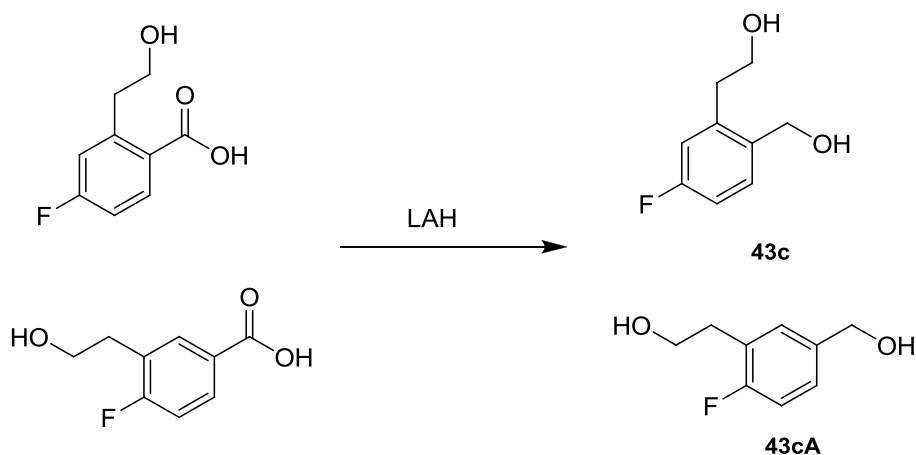
Dados experimentais:Preparação de composto 43a

[00427] A uma solução de TMEDA (33 mL, 0,22 mol) em THF seco (150 mL) foi adicionado $s\text{-BuLi}$ (1,3 M, 0,22 mol, 169 mL) a -78°C . A mistura foi agitada a esta temperatura durante 0,5 hora, e uma solução de ácido 4-fluorobenzoico (14 g, 0,1 mol) em THF (50 mL) foi adicionada gota a gota. Após ser agitada durante 1 hora, CuBr.DMS (3,09 g, 0,015 mol, 15%mol) foi adicionado, seguido pela adição de 3-bromoprop-1-eno (36 g, 0,3 mol) em 50 mL de THF. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente, e saciada com água. A camada aquosa foi lavada com Et_2O , acidificada com HCl a 4 N, e extraída com Et_2O . A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer a mistura de composto 43a e composto 43aA (10 g, 55%).

Preparação de composto 43b

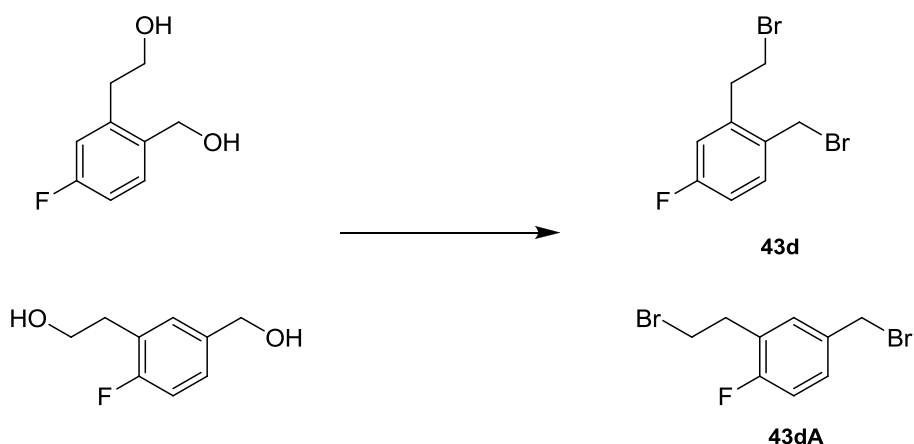
[00428] Um vapor de O_3 foi borbulhado através de uma solução de ácido 2-alil-4-fluoro-benzoico (5,0 g, 27,6 mmols) em metanol absoluto

(30 mL) a -78°C até a mistura tornar-se azul. NaBH_4 (3 g, 82,9 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi concentrada, água foi adicionada a 0°C , e a mistura foi acidificada adicionando HCl a 6 N. A mistura foi extraída com EtOAc , e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer a mistura de compostos 43b e 43bA (3,8 g, bruto).



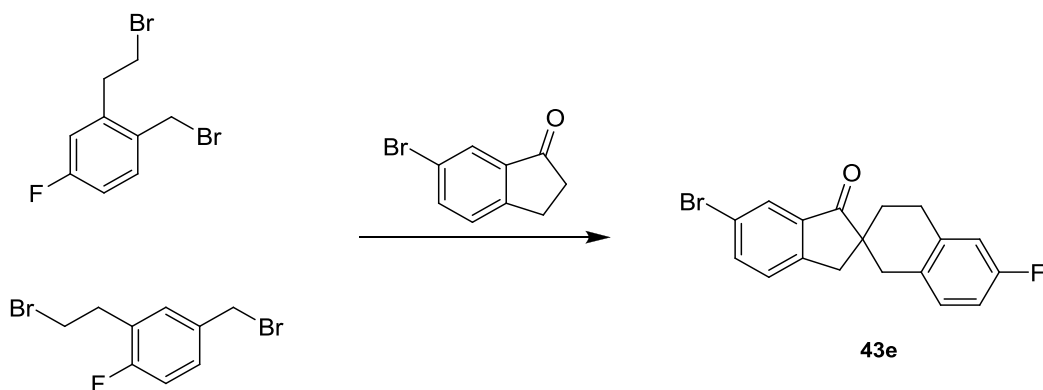
Preparação de composto 43c

[00429] A uma solução de LiAlH_4 (1,2 g, 31 mmols) em THF (15 mL) foi adicionado ácido 4-fluoro-2-(2-hidróxi-etil)-benzoico (3,8 g, 20,7 mmols) em THF (30 mL) a 0°C . A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, saciada com 1,2 mL de H_2O , seguido por adição de 1,2 mL de 10% de solução de NaOH aquosa. A solução foi filtrada, e o filtrado foi concentrado, o resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer a mistura de compostos 43c e 43cA (1,1 g, 31%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,21 (m, 0,5H), 7,12 (m, 1H), 6,94 (m, 0,5H), 6,84 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (m, 1H).



Preparação de composto 43d

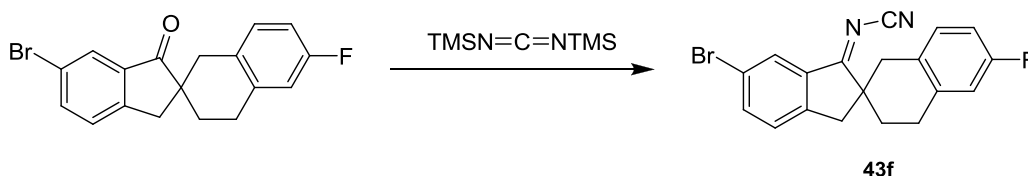
[00430] A uma solução de 2-(5-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-etanol (1,1 g, 6,5 mmols) e CBr_4 (5,3 g, 16,2 mmols) em DCM (30 mL) foi adicionado PPh_3 (4,2 g, 16,2 mmols) a 0 °C em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O , e filtrado. O filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para produzir a mistura de compostos 43d e 43dA (2,5 g, 48%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (m, 0,5H), 6,98 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,20 (t, 1H).



Preparação de composto 43e

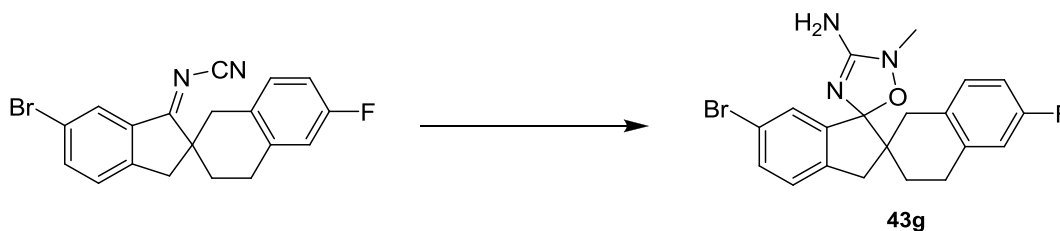
[00431] A uma solução de 2-(2-bromo-etil)-1-bromometil-4-fluorobenzeno (500 mg, 1,7 mmol) e 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (360 mg, 1,7 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado NaH (102 mg, 2,6 mmols), e a mistura foi refluxada durante 1,5 hora. A reação foi resfri-

ada, saciada com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada, o resíduo foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 43e (280 mg, 47%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).



Preparação de composto 43f

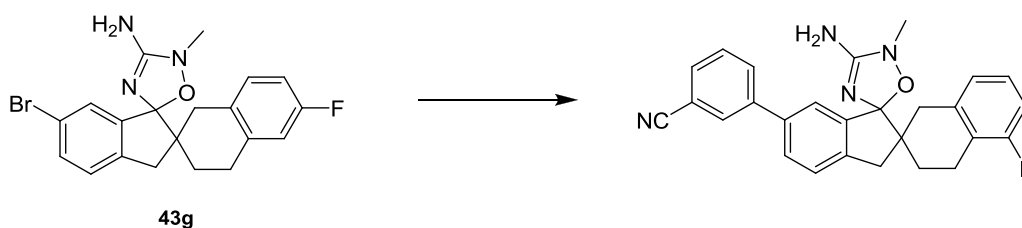
[00432] A uma solução de 6-bromo-6'-fluoro-3',4'-di-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftalen]-1(3H)-ona (100 mg, 0,29 mmol) em CH_2Cl_2 seco (3 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,87 mL, solução a 1 M em DCM, 0,87 mmol) gota a gota em 15 minutos em temperatura ambiente. Após a mistura ser agitada durante mais 1 hora, bis-trimetilsililcarbodiimida (220 mg, 1,16 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite, vertida em água gelada, e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 43f (170 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.



Preparação de composto 43g

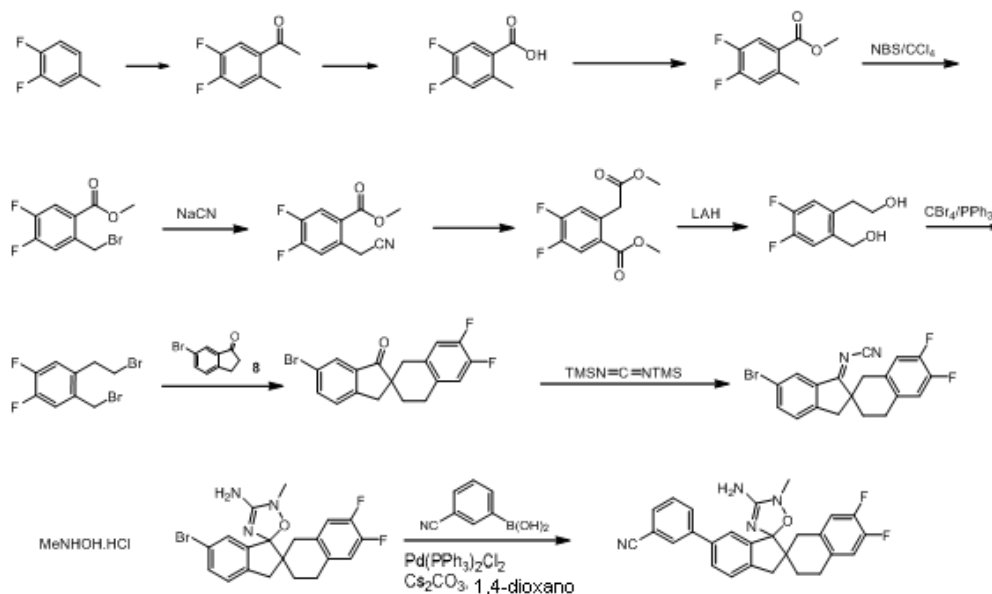
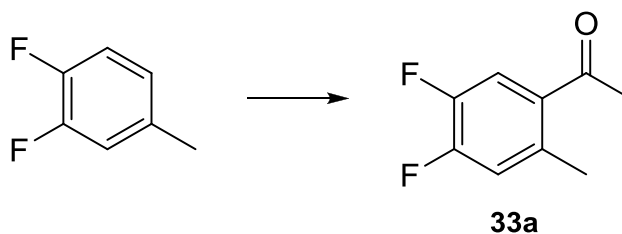
[00433] A uma solução de $\text{MeNHOH}\cdot\text{HCl}$ (19,5 mg, 0,23 mmol) em MeOH anidro (5 mL) foram adicionados NaOMe (25 % em peso em MeOH, 45 μL , 0,21 mmol) e (E)-N-(5-bromo-6'-fluoro-3',4'-di-hidro-1'H-

espiro[indeno-2,2'-naftleno]-3(1H)-ilideno)cianamida (85 mg, 0,23 mmol). Após ser agitado durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . Após filtração, o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC preparativa para produzir o composto 43g (30 mg, 32%). ^1H RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,92-8,01 (m, 2H), 7,62-7,83 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,38 (d, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,48-2,84 (m, 3H), 1,89-2,23 (m, 2H).

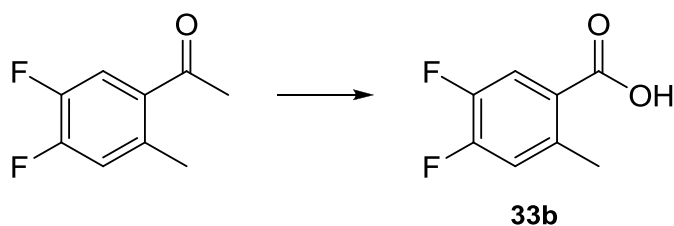


Preparação de composto 43

[00434] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) em um frasco de 10 mL sob N_2 foi tratado sequencialmente com a solução de composto 43g (30 mg, 0,07 mmol) em dioxano (1 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,09 mL), e ácido 3-cianofenilborônico (18 mg, 0,12 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C sob N_2 em micro-ondas durante 10 minutos, concentrada, e purificada por TLC preparativa para fornecer o composto 43 (4,69 mg, 15%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,94 (m, 2H), 7,62-7,81 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 2H), 2,45 (m, 0,5H), 2,12 (m, 0,5H), 2,00 (m, 1H), 1,84 (m, 1H); ESI MS: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

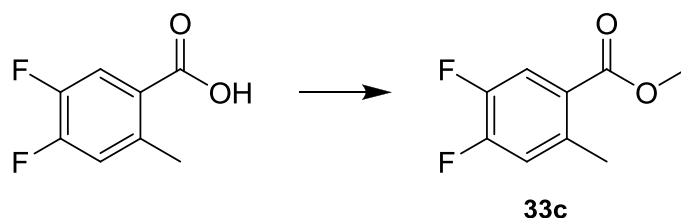
Exemplo 26. Preparação de Composto 33**Dados experimentais:****Preparação de composto 33a**

[00435] A uma solução de AlCl_3 (195 g, 1,48 mol) em dicloroetano (200 mL) foram adicionados cloreto de acetila (103 g, 1,56 mol) e 1,2-difluoro-4-metilbenzeno (100 g, 0,78 mol) gota a gota em banho de gelo de resfriamento. Após a conclusão da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, adicionada à água gelada, extraída com DCM, lavada com HCl a 5% aquoso e solução aquosa de NaHCO_3 saturada, secada com Na_2SO_4 , e concentrada para fornecer o composto bruto 33a (80 g, bruto). ^1H -RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,50 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).



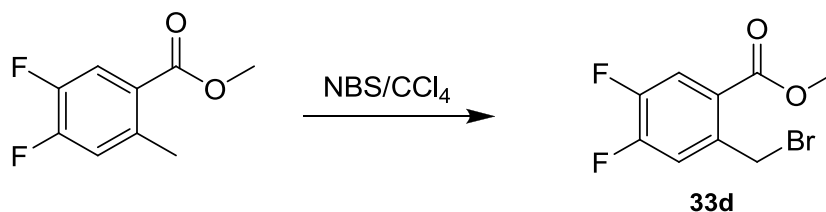
Preparação de composto 33b

[00436] A uma solução de 1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)etanona (44 g, 256 mmols) em dioxano (500 mL) foi adicionado NaOCl (63%, 7,3 mmol) a 5°C, e a mistura foi agitada em banho de água gelada durante 2 horas. Na₂SO₃ foi adicionado, e a mistura reacional foi extraída com DCM, lavada com 20% de HCl, secada sobre Na₂SO₄, e filtrada. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o composto bruto 33b (40 g, 90%). ¹H-RMN (400 MHz CD₃OD): δ 7,86 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).



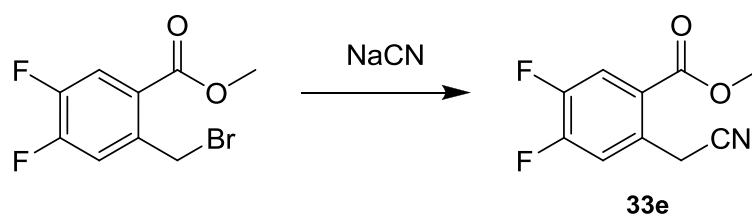
Preparação de composto 33c

[00437] A uma solução de ácido 4,5-difluoro-2-metilbenzoico (10 g, 0,1 mol) em MeOH (30 mL) foi adicionado H₂SO₄ (5 mL) gota a gota a 0 °C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi acidificada para PH=8 com NaHCO₃, e o resíduo foi extraído com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o composto 33c (8,9 g, 82%).



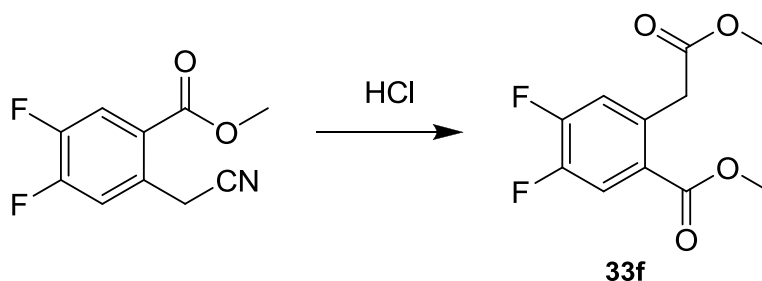
Preparação de composto 33d

[00438] A mistura de 4,5-difluoro-2-metilbenzoato de metila (8,9 g, 48 mmols), NBS (9,35 g, 52,8 mmols) e AIBN (790 mg, 4,8 mmols) em CCl_4 (100 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite, e filtrada. O filtrado foi extraído com CHCl_3 , lavado com NaHCO_3 aquoso e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 , e concentrado para fornecer o composto 33d (12,8 g, bruto). ^1H -RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,84 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).



Preparação de composto 33e

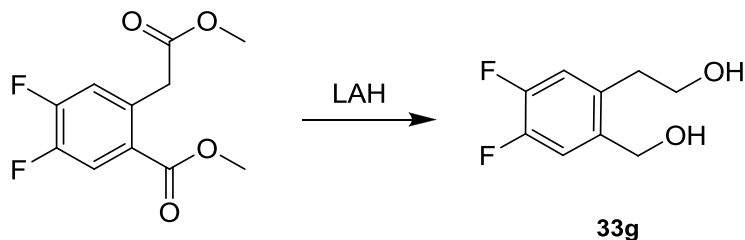
[00439] A uma solução de 2-(bromometil)-4,5-difluorobenzoato de metila (12,8 g, 48 mmols) em MeOH (100 mL) foi adicionado NaCN (4,2 N, 11,4 mL) gota a gota, e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 horas. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em EA. A solução foi lavada com H_2O e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada para fornecer o composto 33e (5 g, 50%). ^1H -RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,95 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).



Preparação de composto 33f

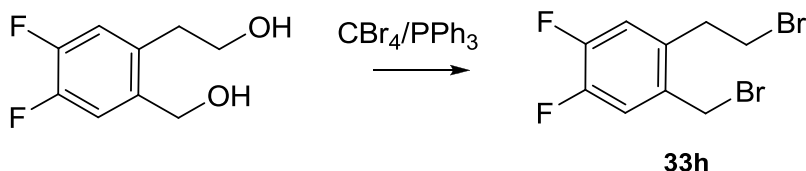
[00440] Uma mistura de 2-(cianometil)-4,5-difluorobenzoato de metila (5 g, 24 mmols) em H_2SO_4 (50 mL) foi agitada a 100 °C sob N_2 durante a noite, resfriada para 65°C, adicionado MeOH (50 mL), e agitada durante 4 horas. A mistura foi resfriada, acidificada para PH 7-8 com NaHCO_3 , extraída com EA, lavada com salmoura, secada sobre

Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o composto 33f (5 g, 87%).



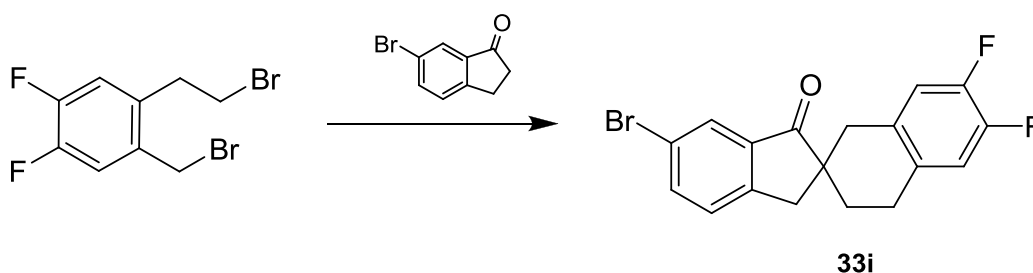
Preparação de composto 33g

[00441] A uma solução de ácido 2-(carboximetil)-4,5-difluorobenzoico (5 g, 20 mmols) em éter (250 mL) foi adicionado LAH (3,04 g, 82 mmols), e a mistura foi refluxada durante a noite. A mistura foi resfriada em banho de gelo, adicionada água (3 mL) cuidadosamente, e seguida por adição de NaOH a 2 N (3 mL). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto bruto 33 g (3,5 g, 90%).



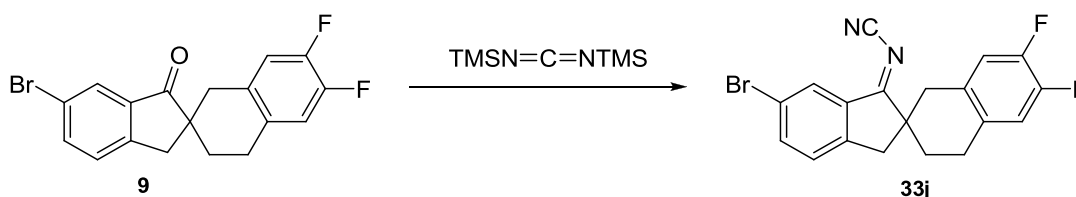
Preparação de composto 33h

[00442] A uma solução de 2-(4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil)etanol (3,5 g, 18,5 mmols) e tetrabromometano (15 g, 46,3 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado trifenilfosfina (12 g, 46,3 mmols) a 0 °C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em Et₂O, a camada orgânica foi concentrada para fornecer o composto bruto 33h (2,3 g, 40%). ¹H-RMN (400 MHz CD₃OD): δ 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,21 (t, 2H).



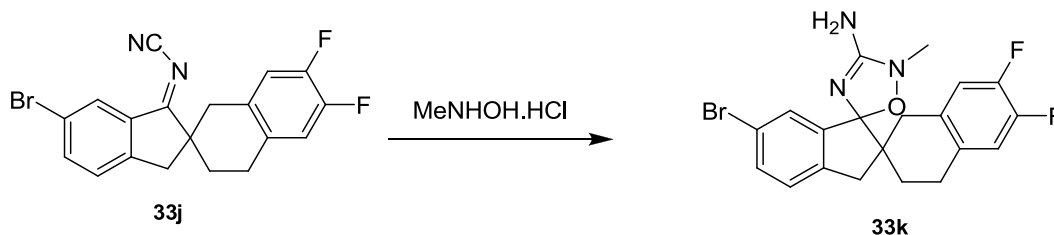
Preparação de composto 33i

[00443] A uma mistura de 6-bromo-indan-1-ona (1,6 g, 7,4 mmols), 1-(2-bromoetil)-2-(bromometil)-4,5-difluorobenzeno (2,3 g, 7,4 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (360 mg, 15 mmols) em temperatura ambiente, e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi saciada com água, concentrada, extraída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o composto 33i (600 mg, 22%). ¹H-RMN (400 MHz CD₃OD): δ 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).



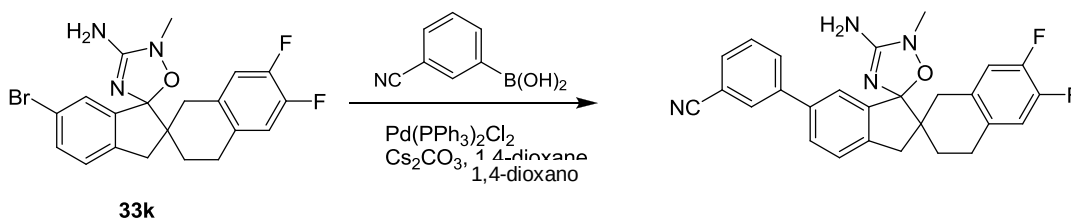
Preparação de composto 33j

[00444] A uma solução de 3-(6',7'-difluoro-1-oxo-1,3,3',4'-tetra-hidro-1'H-espiro[indeno-2,2'-naftleno]-6-il)benzonitrila (150 mg, 0,41 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TiCl₄ (151 mg, 0,83 mmol) gota a gota. Após a mistura ser agitada a 50°C sob Ar₂ sob micro-ondas durante 10 minutos, N,N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (157 mg, 0,83 mmol) foi adicionado gota a gota. Após ser agitada a 60 °C sob Ar₂ em micro-ondas durante 10 minutos, a mistura foi vertida em água gelada (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, a camada orgânica foi secada e concentrada para fornecer o composto bruto 33j (100 mg, 63%).



Preparação de composto 33k

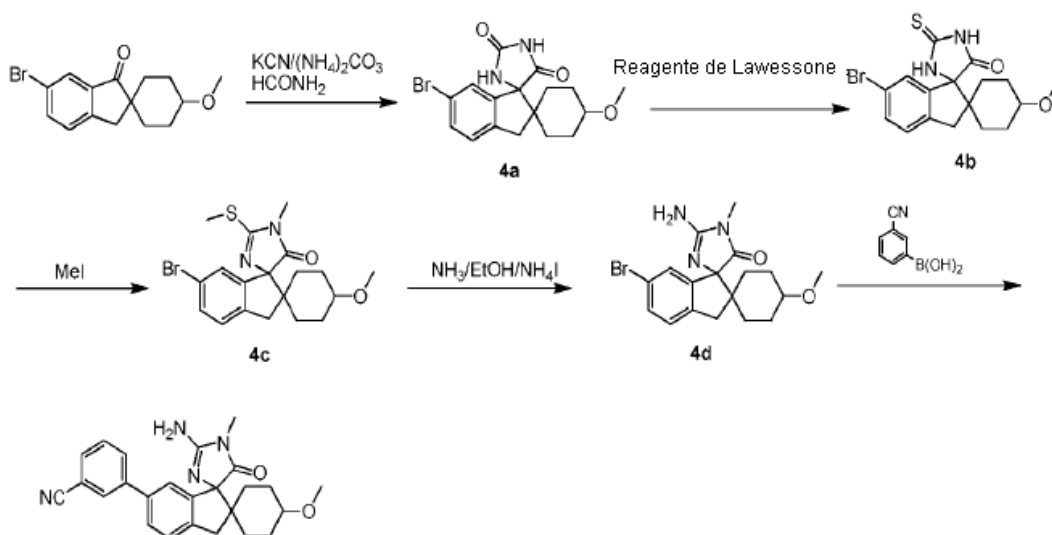
[00445] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (19 mg, 0,23 mmol) em MeOH (5 mL) foram adicionados MeONa (0,05 mL, 25% (peso) em MeOH) e composto 33j (100 mg, 0,26 mmol). Após ser agitada durante 10 minutos, a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido com DCM, após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 33k (58 mg, 52%).



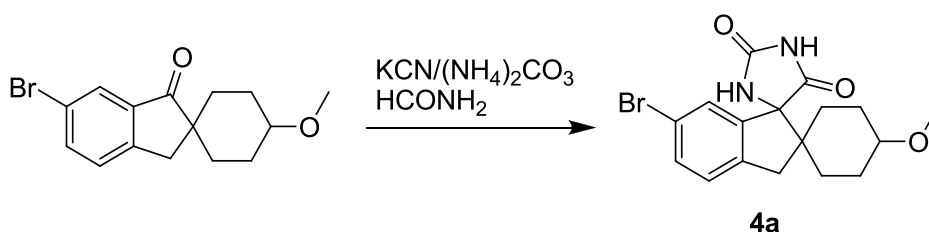
Preparação de composto 33

[00446] A mistura de composto 33k (58 mg, 0,13 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (39 mg, 0,26 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 0,5 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,01 mmol) em dioxano (2 mL) foi refluxada sob Ar_2 durante 30 minutos. Após concentração em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC e HPLC para fornecer o composto 33 (2,53 mg, 4,15%). ^1H -RMN (400 MHz CD_3OD): δ 7,98 (m, 2H), 7,63-7,82 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 6,89-7,12 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,68-2,87 (m, 1,7H), 2,44 (m, 0,6H), 1,75-2,16 (m, 2H); ESI MS: m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 27. Preparação de Composto 4

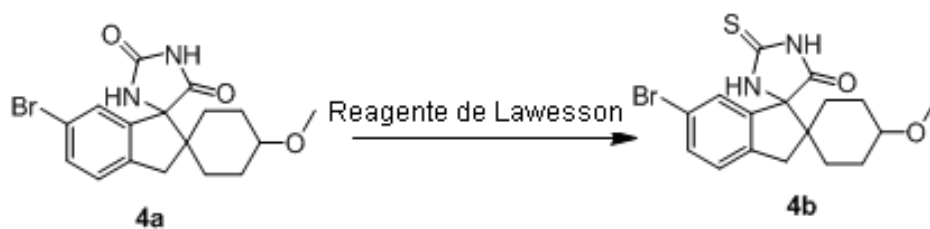


Dados experimentais:



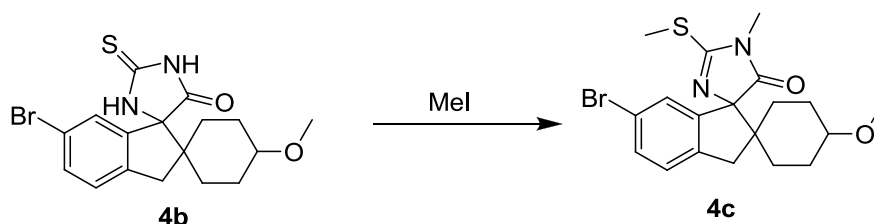
Preparação de composto 4a

[00447] Uma autoclave de aço foi carregada com 6'-bromo-4-metoxiespiro [ciclo-hexano-1, 2'-inden]-1'(3'H)-ona (500 mg, 1,62 mmol), KCN (211 mg, 3,25 mols), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,67 g, 12,15 mols). Formamida (25 mL) foi adicionado ao tubo completamente cheio. A mistura foi aquecida a 80 °C durante 72 horas, resfriada, e vertida em gelo. Após acidificação com solução de HCl concentrada, a mistura foi filtrada, o sólido foi dissolvido em acetato de etila, e lavado com água 2 vezes. As fases orgânicas combinadas foram secadas, e concentradas para fornecer o composto 4a (500 mg, 81%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,00 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,21-1,41 (m, 5H).



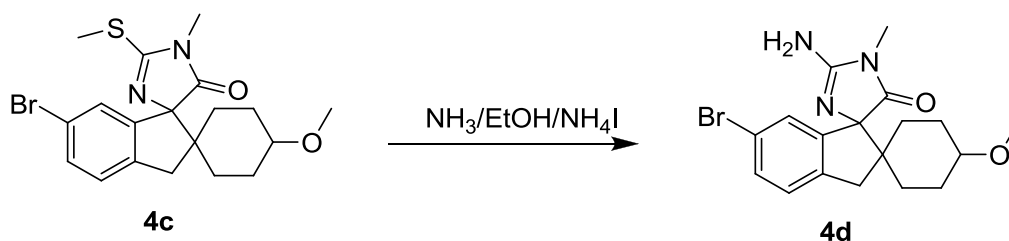
Preparação de composto 4b

[00448] Uma suspensão de composto 4a (450 mg, 1,19 mmol) e reagente de Lawesson (481 mg, 1,19 mmol) em 1,4-dioxano seco (9 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 35 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por coluna para fornecer o composto 4b (220 mg, 47%).



Preparação de composto 4c

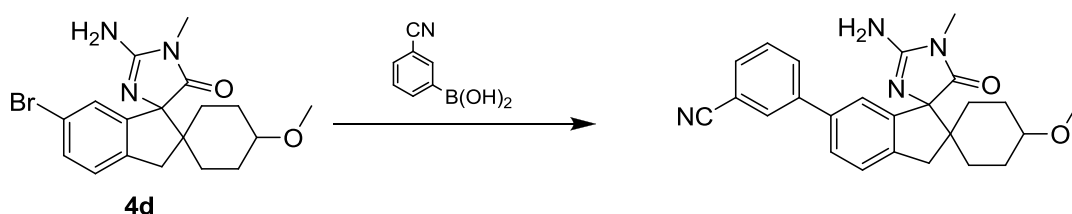
[00449] A uma solução de composto 4b (150 mg, 0,381 mmol) em MeOH (9 mL) foi adicionada uma solução de NaOH (1,143 mL, 0,6 N). Após ser agitada durante 5 min., MeI (0,27 mL) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 60°C durante 15 minutos em micro-onda. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 4c (50 mg, 31%).



Preparação de composto 4d

[00450] Uma solução de composto 4c (70 mg, 0,166 mmol), NH₄I (60 mg, 0,415 mmol) em uma solução de NH₃/EtOH (6 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um tubo CEM em um reator de micro-ondas du-

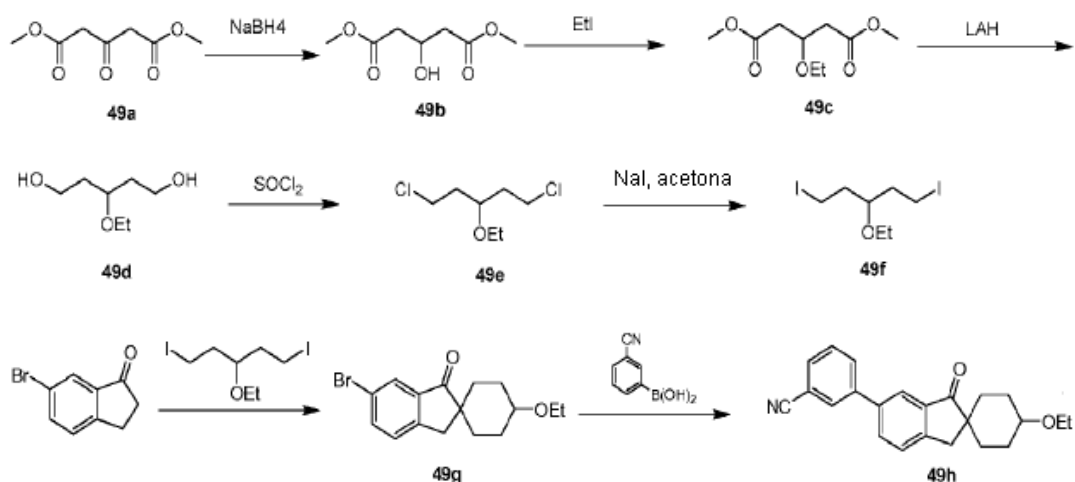
rante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM, filtrado, e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto 4d (20 mg, 31%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,42 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,20 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,51-1,70 (m, 3H), 1,32 (m, 2H).

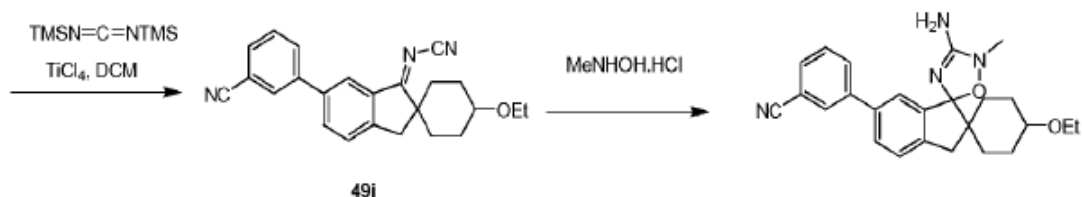


Preparação de composto 4

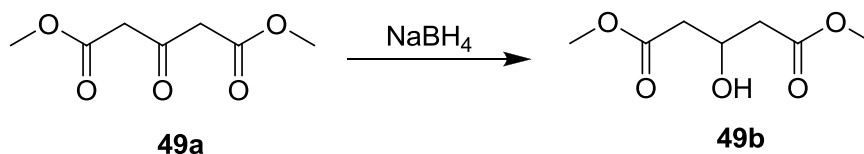
[00451] Uma mistura de composto 4d (20 mg, 0,051 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (15 mg, 0,102 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0,30 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) em 1,4-dioxano (1 mL) sob Ar_2 foi agitada em micro-ondas a 120 °C durante 35 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 4 (2,81 mg, 13%). ^1H -RMN (CD_3OD): δ 8,00 (m, 2H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 3H); ESI MS: $m/z = 415$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 28. Preparação de Composto 49



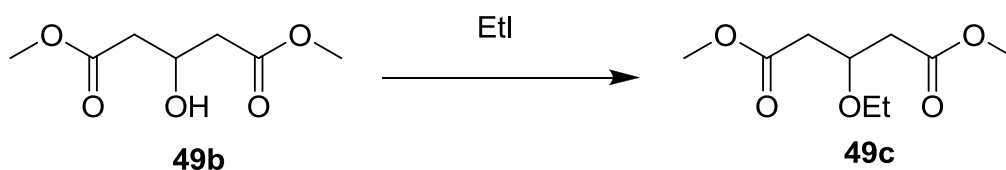


Dados experimentais:



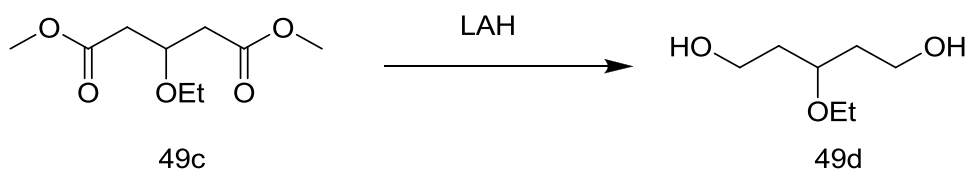
Preparação de composto 49b

[00452] A uma solução de composto de dimetila 49a (240 g, 1,37mol) em MeOH anidro (1000 mL) foi adicionado NaBH₄ (28 g, 0,73 mmol) 0 °C. A temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada nesta temperatura durante 1,5 h. O solvente foi removido em vácuo, o produto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para fornecer o composto 49b (150 g, 60%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 4,55-4,96 (m, 1H), 3,70-3,74 (s, 6H), 2,60-2,55 (m, 4H).



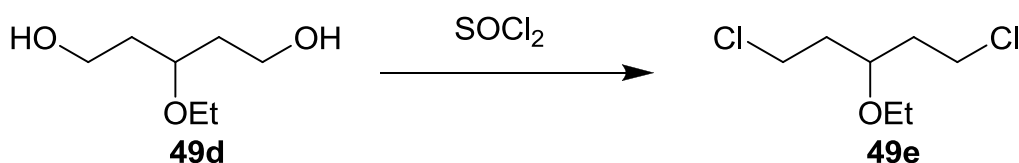
Preparação de composto 49c

[00453] Uma solução de composto de dimetila 49b (20 g, 106 mmols), Ag₂O (40 g, 169 mmols) e EtI (40 g, 254 mmols) em MeCN (15 mL) foi refluxada durante a noite. A mistura foi filtrada, e concentrada em vácuo, e purificada por coluna de sílica-gel para fornecer o composto 49c (20,6 g, 30%).



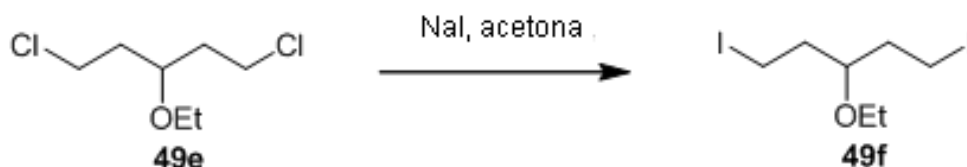
Preparação de composto 49d

[00454] A uma solução de LAH (13,7 g, 404 mmol) em THF anidroso (150 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de composto de dimetila 49c (20,6 g, 101 mmol) em THF anidroso (50 mL) sob N₂ a 0 °C. A temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante a noite. NaOH a 2 N (100 mL) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi extraída com acetato de etila (100 mL x 3). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para fornecer o composto 49d (10,6 g, 71%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 3,71-3,82 (m, 4H), 3,52-3,60 (m, 2H), 2,11-2,21 (s, 1H), 1,69-1,75 (m, 4H), 1,11-1,22 (m, 3H).



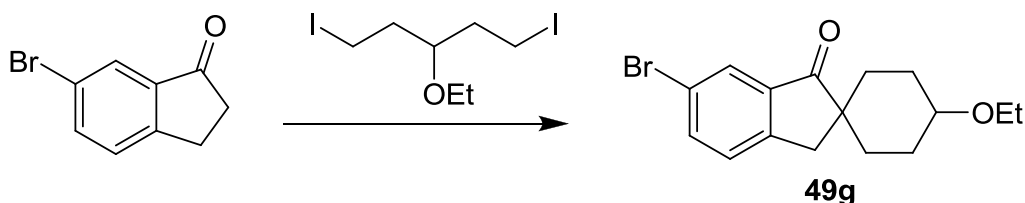
Preparação de composto 5

[00455] A uma solução de composto 49d (10,6 g, 71,6 mmols) em DCM (6 mL) foi adicionado SOCl₂ (34,1 g, 296,4 mmols) a 0 °C. A mistura foi refluxada durante a noite, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto 49e (13 g, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 3,39-3,65 (m, 6H), 1,70-1,95 (m, 4H), 1,05-1,12 (m, 3H).



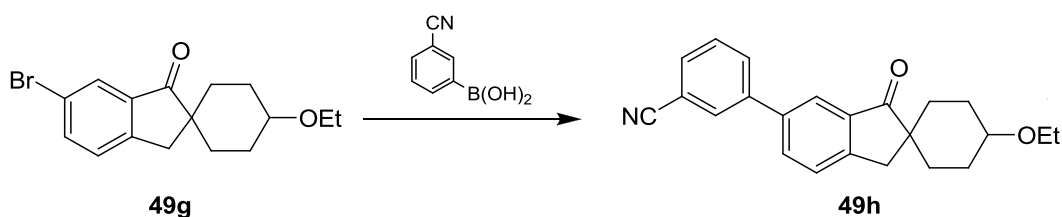
Preparação de composto 49f

[00456] Uma solução de composto 49e (13 g, 70,6 mmols) e NaI (42,3 g, 282,4 mmols) em acetona (130 mL) foi refluxada durante a noite. A mistura foi filtrada, e concentrada para fornecer o composto 49f (bruto 28 g), que foi usado para a etapa seguinte diretamente.



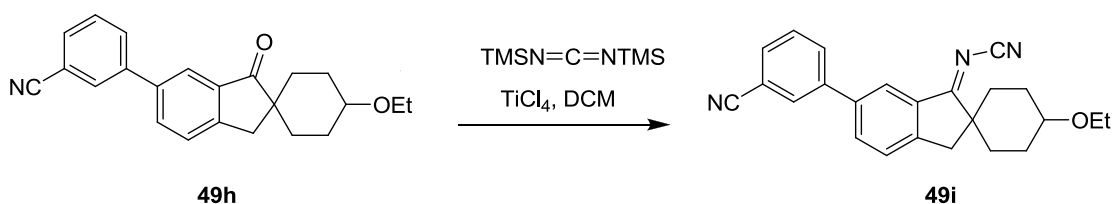
Preparação de composto 49g

[00457] A uma solução de 6-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (3,5 g, 16,7 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado NaH (1,2 g, 50,1 mmols) a 0 °C. Após ser agitada durante 15 minutos, à mistura foi adicionado 3-etóxi-1,5 -diiodopentano (8,8 g, 16,7 mmols) 0 °C, e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Água (100 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila (150 mL x 3). A camada orgânica foi lavada por água (50 mLx3), e camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, e concentrada em vácuo, e purificada por coluna de sílica-gel para fornecer o composto 49g (700 mg, 10%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 7,78-7,82 (s, 1H), 7,55-7,67 (t, 1H), 7,25-7,29 (d, 1H), 3,50-3,55 (s, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,85-2,95 (s, 2H), 1,89-2,15 (m, 4H).



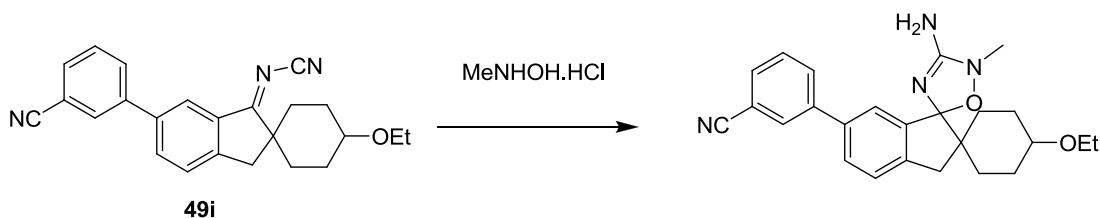
Preparação de composto 49g

[00458] Uma mistura de composto 49g (120 mg, 0,37 mmol), ácido 3,5-dicianofenilborônico (110 mg, 0,75 mmol), Cs₂CO₃ (0,5 mL) e Pd(dppf)Cl₂ (25 mg) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida a 110 °C durante 20 minutos. A camada orgânica separada foi concentrada em vácuo e purificada por TLC preparativa para fornecer o composto 49h (108 mg, 84%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 7,50-7,95 (m, 7H), 3,50-3,55 (1, H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,85-2,95 (s, 2H), 1,90-2,20 (m, 4H).



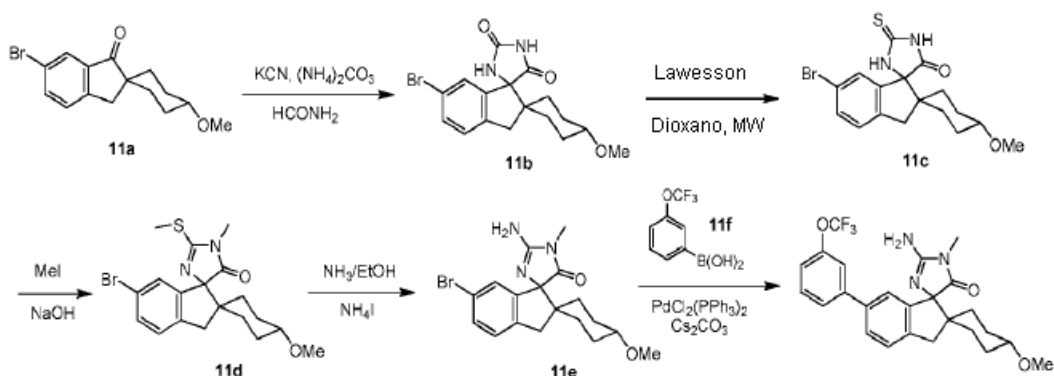
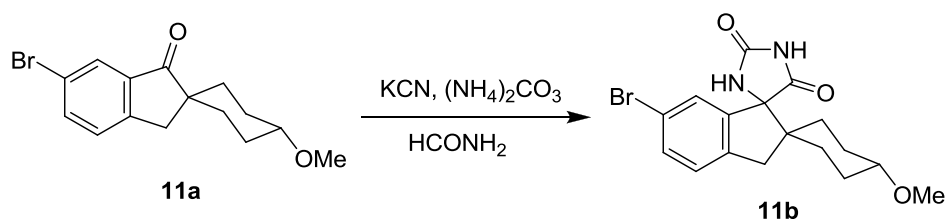
Preparação de composto 49i

[00459] A uma solução de composto 49h (100 mg, 0,3 mmol) em DCM anidroso (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,6 mL, 1mol/L) gota a gota em 15 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora, adicionado N,N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (123 mg, 0,6 mmol), e agitada em temperatura ambiente durante mais 18 h. Acetato de etila (2 mL) foi adicionado, e a mistura foi filtrada e purificada por TLC prep para fornecer o composto bruto 49i (90 mg, 84%).

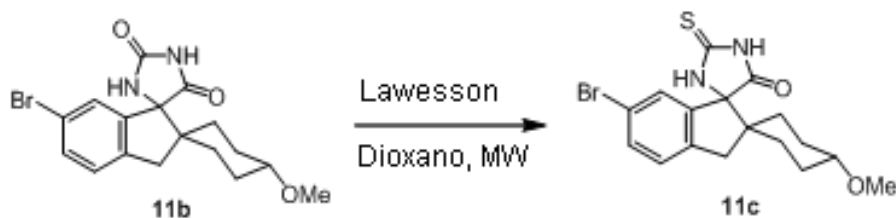


Preparação de composto 49

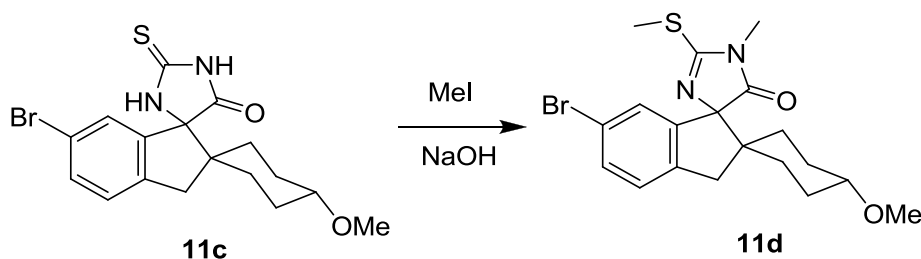
[00460] A uma solução de MeNHOH.HCl (19 mg 0,23 mmol) em MeOH anidroso (1ml) foram adicionados NaOMe (0,21 mmol) e composto 9 (84 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada durante 5 minutos e purificada por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 49 (2,52 mg, 3%). ^1H RMN (400MHz CD_3OD): δ 7,91-8,15 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 4H), 7,42-7,48 (m, 1H), 3,60-3,63 (s, 1H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,30-3,35 (s, 3H), 1,40-2,25 (m, 7H); ESI MS: $m/z=417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 29. Preparação de Composto 11Dados experimentais

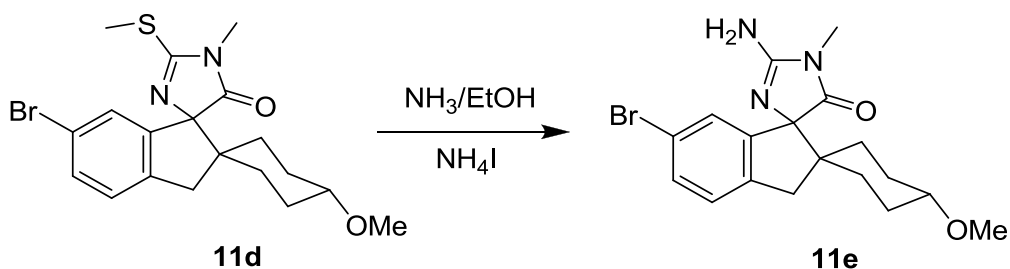
[00461] Uma autoclave de aço foi carregada com o composto 11a (700 mg, 2,27 mmols), KCN (294 mg, 4,53 mmols), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,63 g, 16,98 mmols). Formamida (25 mL) foi adicionado ao tubo completamente cheio. A mistura foi aquecida a 80 °C durante 72 horas, resfriada, e vertida em gelo. Após acidificação com solução de HCl concentrada (30 mL), a mistura foi filtrada. O sólido foi dissolvido em acetato de etila (600 mL), e lavado com água (2x150 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto 11b (550 mg, 61% de rendimento) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. ^1H RMN (CDCl_3 300MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,05-3,21 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 1,91-2,26 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 0,80 (m, 1H).



[00462] Uma suspensão de composto 11b (1 g, 2,64 mmols) e reagente de Lawesson (1,68 g, 2,64 mmols) em 1,4-dioxano seco (18 mL) foi aquecida a 120 °C durante 35 min. em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e purificada por coluna (éter de petróleo/EA=8/1-5/1) para fornecer o composto 11c como um sólido amarelo (390 mg, 37% de rendimento).

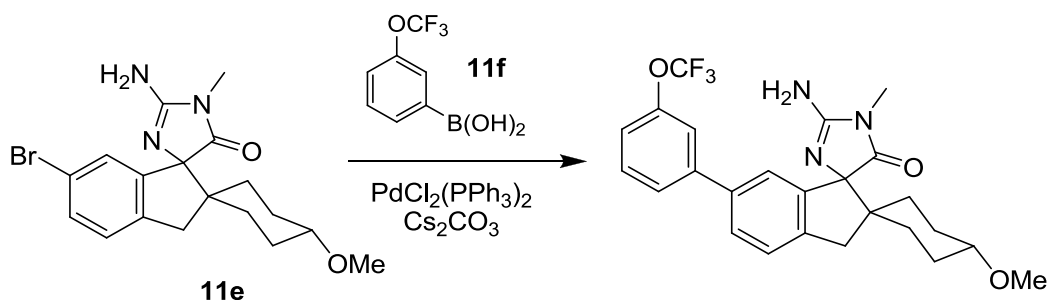


[00463] A uma solução de composto 11c (200 mg, 0,51 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionada solução de NaOH (1,5 mL, 0,6 N). Após ser agitada durante 5 min., à mistura foi adicionado MeI (0,36 mL), e agitada em temperatura ambiente durante mais 10 minutos e a 60 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e purificada por TLC preparativa (éter de petróleo/EA=5/1) para fornecer o composto 11d (80 mg, 37% de rendimento) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃ 300MHz): δ 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13-2,92 (m, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,69 (t, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 3H), 1,08 (m, 1H).



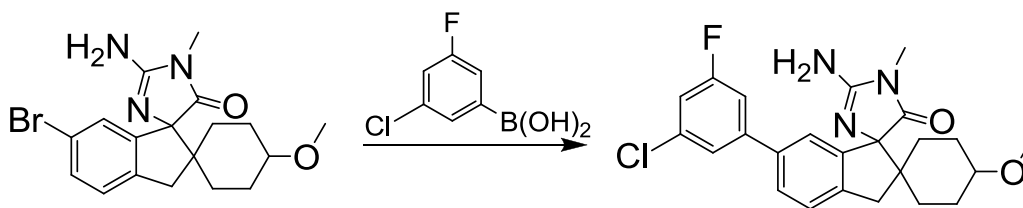
[00464] Uma solução de composto 11d (45 mg, 0,107 mmol) e NH₄I (78 mg, 0,535 mmol) em NH₃/EtOH (5 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em

CH₂Cl₂. Após filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto 11e (25 mg, 60%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,51 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,39 (m, 5H), 3,15 (4, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,42 (m, 3H).



[00465] Um frasco de 10 mL foi carregado com uma solução de composto 11e (20 mg, 0,051 mmol) em 1, 4-dioxano (1 mL), solução de Cs₂CO₃ (2 N, 0,1 mL), ácido 3-(trifluorometóxi)fenilborônico (21 mg, 0,102 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) sob atmosfera de N₂. A mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 minutos, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) e HPLC para fornecer o composto 11 (2,25 mg, 9% de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz): δ 7,66 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,54-1,31 (m, 5H); ESI MS: m/z 474 [M+H]⁺.

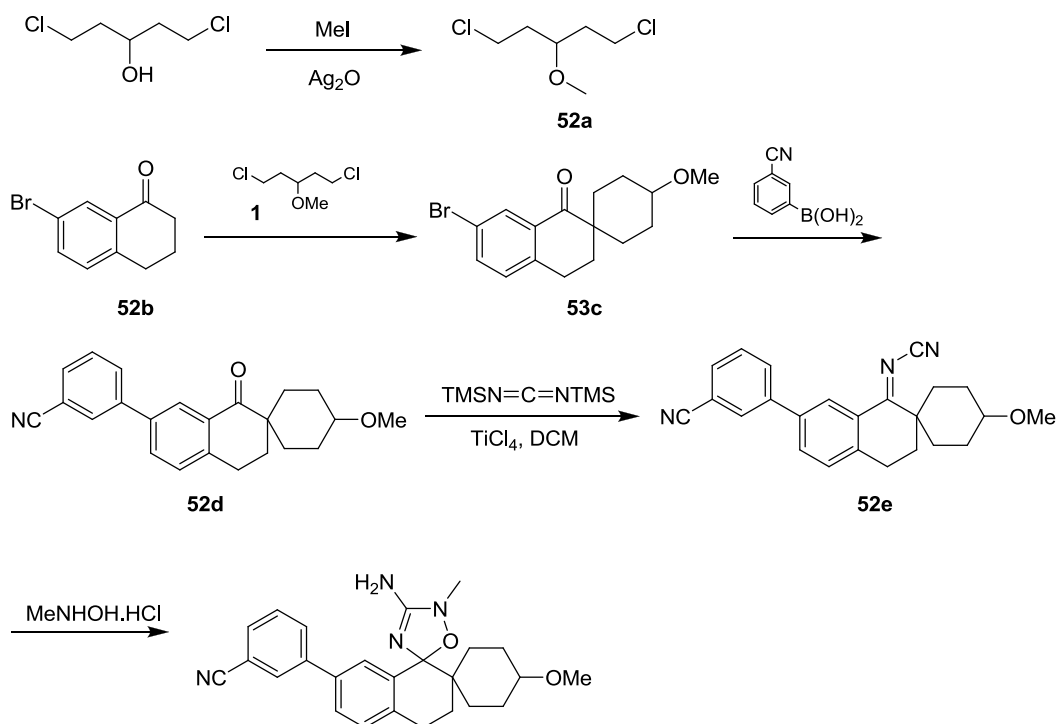
Exemplo 30. Preparação de Composto 14



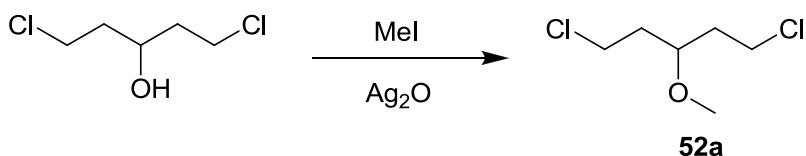
[00466] Usando a mesma estratégia sintética como composto 4 descrita no exemplo 27, composto 14 (3,5 mg, 13% de rendimento) foi obtido. ¹H RMN (CD₃OD 400MHz): δ 7,68 (m, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,14 (m, 6H), 2,21 (m,

2H), 1,89 (m, 1H), 1,53-1,26 (m, 5H); ESI MS: $m/z=441$ $[M+H]^+$.

Exemplo 31. Preparação de Composto 52

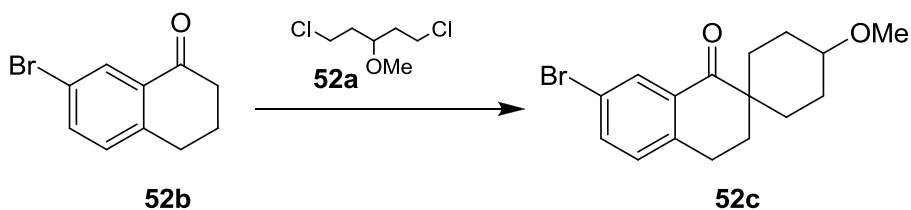


Dados experimentais:



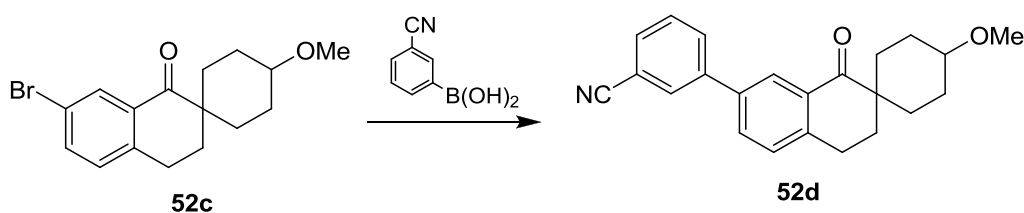
Preparação de composto 52a

[00467] MeI (4,46 mL, 71,6 mmols) foi adicionado a uma solução de 1,5-dicloropentan-3-ol (1,9 g, 12,2 mmols) e Ag_2O (7,5 g, 32,3 mmols) em DMF (25 mL) a 20-30 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e filtrada. O filtrado foi extraído com Et_2O 3 vezes, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , secadas, e concentradas para fornecer o composto bruto 52a (1,3 g, 63%), que foi usado diretamente sem outra purificação.

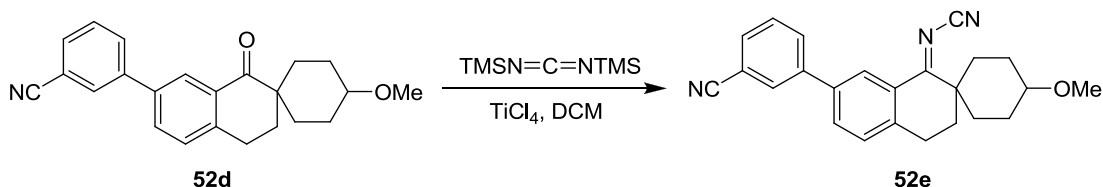


Preparação de composto 52c

[00468] A uma solução de composto 52b (336 mg, 1,5 mmol) em DMF foi adicionado NaH (150 mg, 60%, 3,75 mmol) a 0 °C, e a mistura foi agitada durante 1 hora na mesma temperatura. Composto 52a (510 mg, 3 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada, o resíduo foi purificado com TLC preparativa para fornecer o composto 52c (50 mg, 10%).

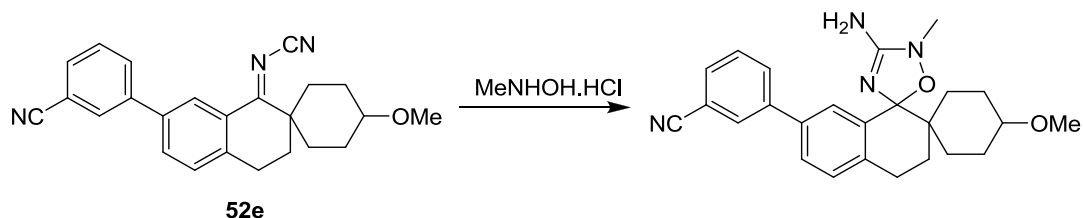
Preparação de composto 52d

[00469] A uma solução de composto 52c (34 mg, 0,23 mmol) e Cs_2CO_3 (2 M, 0,8 mL) em 1,4-dioxano (1,5 mL) sob N_2 foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15 mg). A mistura foi agitada a 100 °C durante 6 h. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a camada orgânica foi seccada, e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC para fornecer o composto 52d (25 mg, 47%).

Preparação de composto 52e

[00470] A uma solução de composto 52d (25 mg, 0,07 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi adicionado TiCl_4 (28 mg). A mistura foi agitada a 50 °C em um reator de micro-ondas durante 6 minutos, e bis-trimetilsililcarbodiimida (30 mg, 0,16 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas durante 10 minutos. A mistura reacional foi vertida em água gelada, e extraída

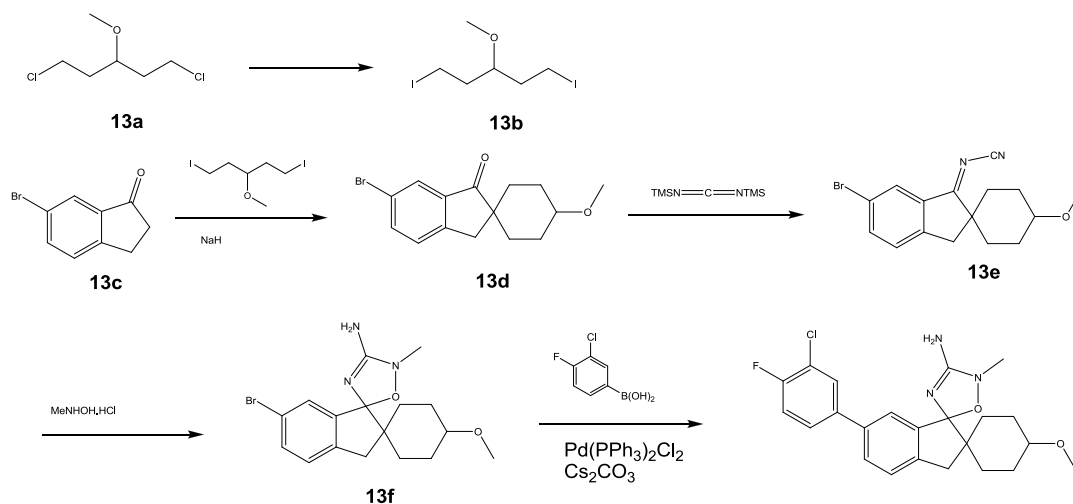
com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas, e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto bruto 52e (30 mg, 116% bruto).



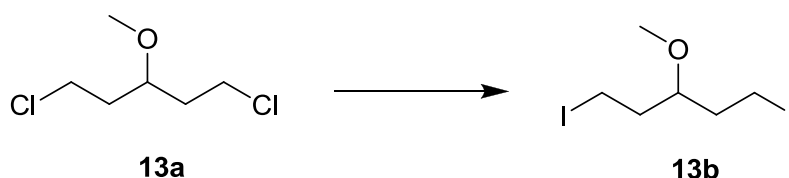
Preparação de composto 52

[00471] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (7 mg, 0,08 mmol) em MeOH anidro (1 mL) foram adicionados NaOMe (25% em MeOH, 6 gotas) e composto 52e (30 mg, 0,08 mmol). Após ser agitado durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 52 (1,07 mg, 3%). ¹H-RMN (400MHz CD₃OD): δ 7,95 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 3,45 (d, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); ESI MS: m/z=417 [M+H]⁺.

Exemplo 32. Preparação de composto 13

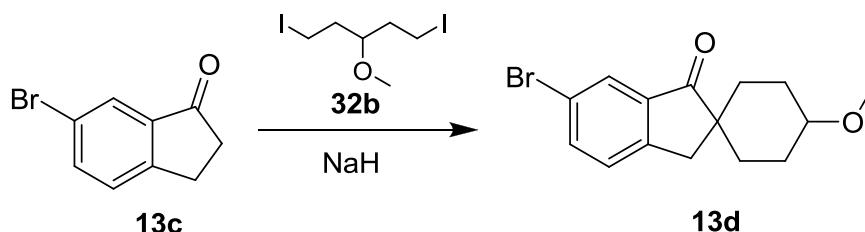


Dados experimentais:



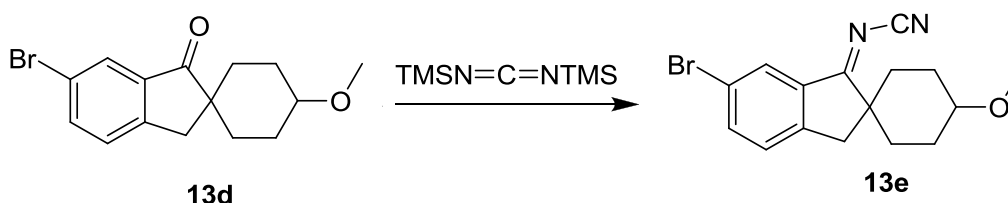
Preparação de composto 13a

[00472] A uma solução de composto 13a (5 g, 29,4 mmols) em acetona (62,5 mL) foi adicionado iodeto de sódio (17,64 g, 117,6 mmols). A mistura foi refluxada durante a noite, e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em DCM (100 mL). Após filtração, o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 13b (9,6 g, 93%). ^1H -RMN (400 Hz CDCl_3): δ 3,39 (m, 3H), 3,22-3,30 (m, 5H), 1,95-2,00 (m, 4H).



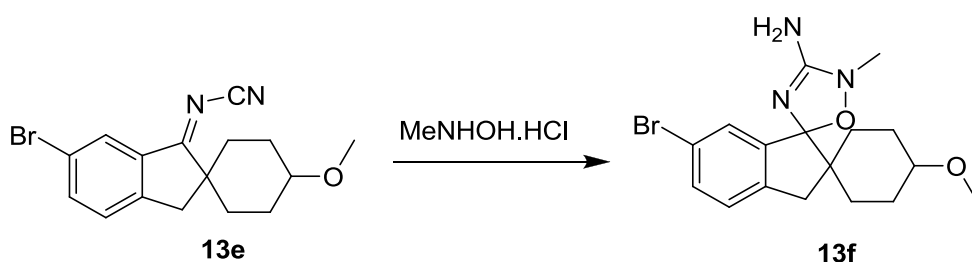
Preparação de composto 13d

[00473] A uma solução de composto 13c (4,75 g, 22,6 mmols) e composto 13b (9,6 g, 27,1 mmols) em DMF (80 mL) foi adicionado NaH (2,71 g, 60%, 67,8 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, saciada com água, e extraída com EtO-Ac. A camada orgânica foi secada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto 13d (900 mg, 12%). ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,80 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,34 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).



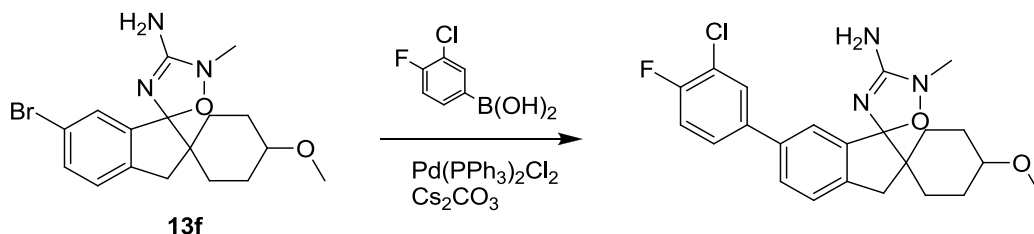
Preparação de composto 13e

[00474] A uma solução de composto 13d (700 mg, 2,27 mmols) em CH_2Cl_2 (18 mL) foi adicionado TiCl_4 (4,55 mL, 4,55 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, e bis-trimetilsililcarbodiimida (1,12 mL, 5,00 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante a noite, vertida em água gelada, e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, e filtradas. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto bruto 13e (700 mg, 93%).



Preparação de composto 13f

[00475] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (177 mg, 2,11 mmols) em MeOH anidro (35 mL) foram adicionados NaOMe (10% em MeOH, 1,05 mL) e composto 13e (700 mg, 2,11 mmols). Após ser agitado durante 25 minutos, o solvente foi removido, e o resíduo foi dispensado em DCM (50 mL), e o precipitado foi filtrado. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por TLC para fornecer o composto 13f (1 g, 125% bruto). ^1H -RMN (400 Hz CDCl_3): δ 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45-1,62 (m, 3H), 1,35 (m, 2H).

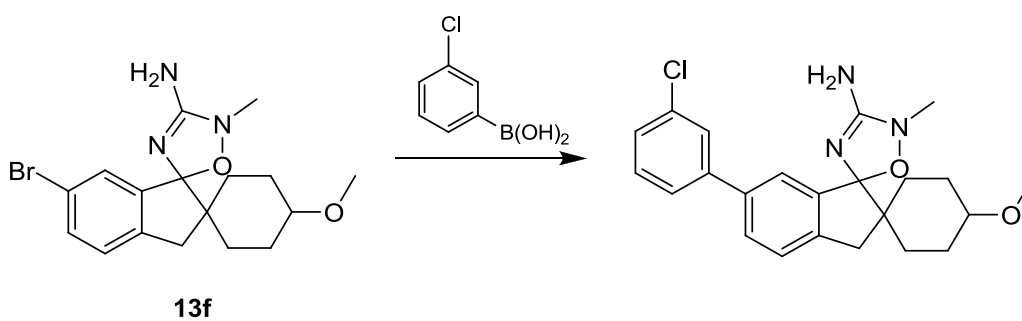


Preparação de composto 13

[00476] Uma mistura de composto 13f (20mg, 0,053 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborônico (14 mg, 0,08 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0,300

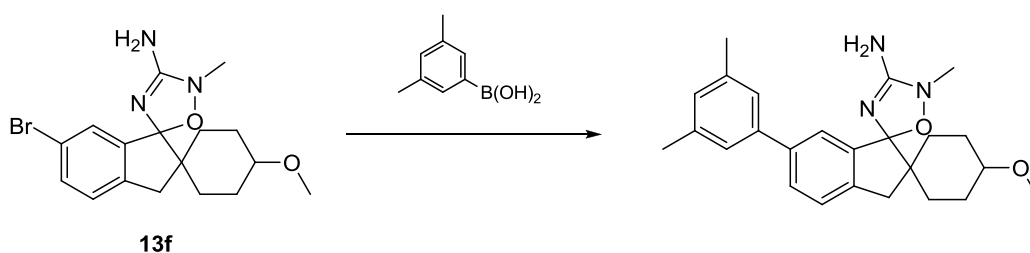
mL) e $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) em 1,4-dioxano (1 mL) sob Ar_2 foi agitada em um reator de micro-ondas a 120 °C durante 18 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 13 (2,67 mg, 12%). ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,3H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 6H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 33. Preparação de Composto 5



[00477] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 32, composto 5 (1,79 mg, 8%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,35-7,50 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 6H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,00-3,10 (d, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

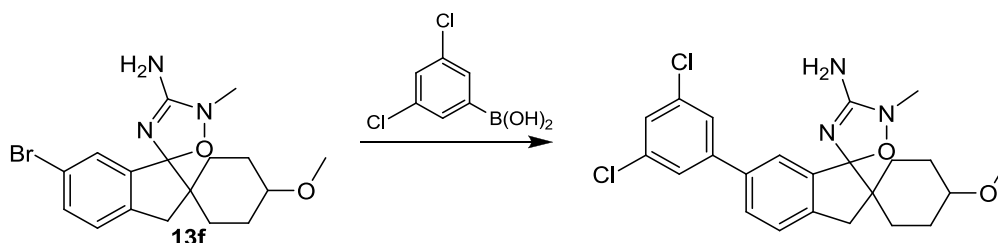
Exemplo 34. Preparação de Composto 19



[00478] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 32, composto 19 (2,16 mg, 10%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 6H),

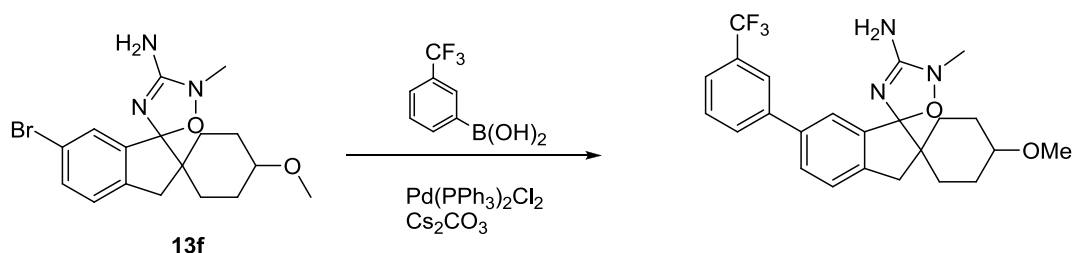
3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,30-2,45 (d, 6H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=406$ $[M+H]^+$.

Exemplo 35. Preparação de Composto 6



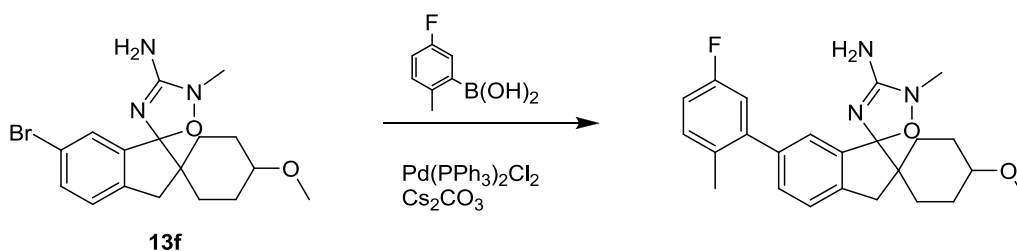
[00479] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 32, composto 6 (1,82 mg, 8%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,65-7,75 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=446$ $[M+H]^+$.

Exemplo 36. Preparação de Composto 20



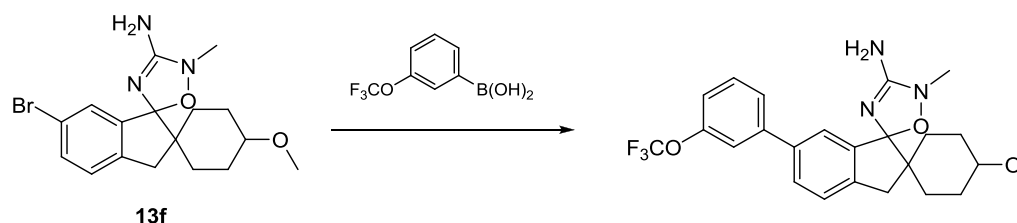
[00480] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 32, composto 20 (2,06 mg, 10%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,80-8,00 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=446$ $[M+H]^+$.

Exemplo 36a. Preparação de Composto 32



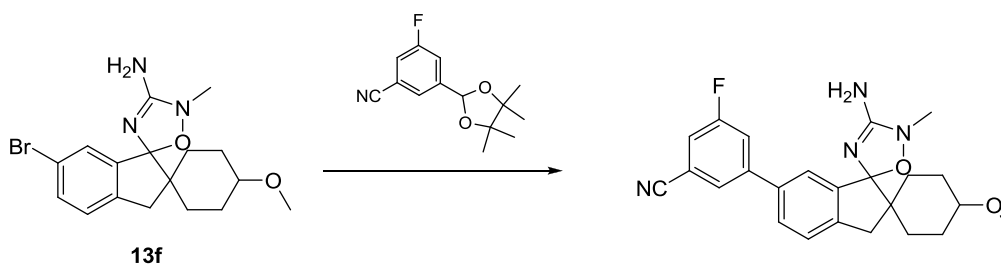
[00481] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 35, composto 32 (9,28 mg, 42%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,60-7,70 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 6,85-7,05 (m, 2H), 3,23-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 4,3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 37. Preparação de Composto 9



[00482] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 32, composto 9 (2,46 mg, 10%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,65-8,00 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 1H), 3,23-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 4,3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

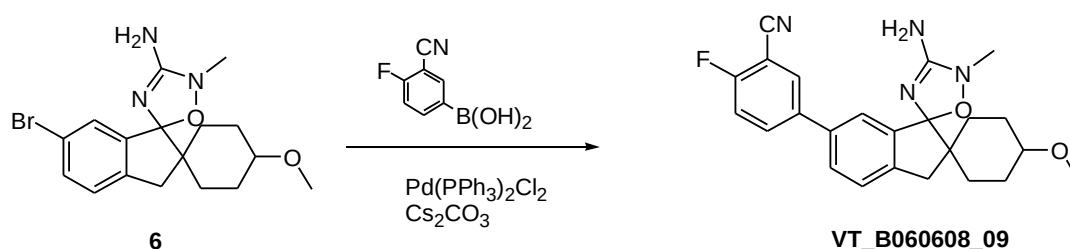
Exemplo 38. Preparação de Composto 8



[00483] Uma mistura de composto 13f (20 mg, 0,053 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)benzonitrila (20 mg, 0,08 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0,300 mL), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) em 1,4-

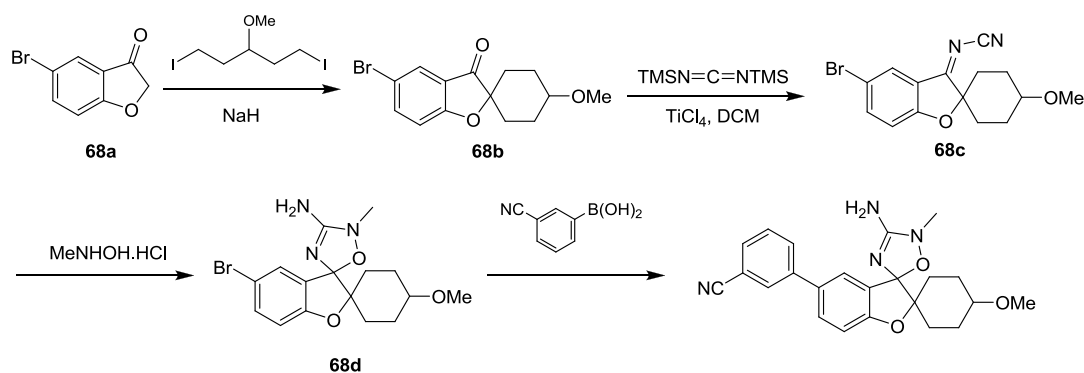
dioxano (1 mL) sob Ar₂ foi agitada a 100 °C durante 90 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 8 (1,85 mg, 8%). ¹H-RMN (400 Hz CD₃OD): δ 7,85-8,00 (m, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,50-7,65 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 3,23-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 2H), 1,30-1,55 (m, 4H); ESI MS: m/z=421 [M+H]⁺.

Exemplo 39. Preparação de Composto 12

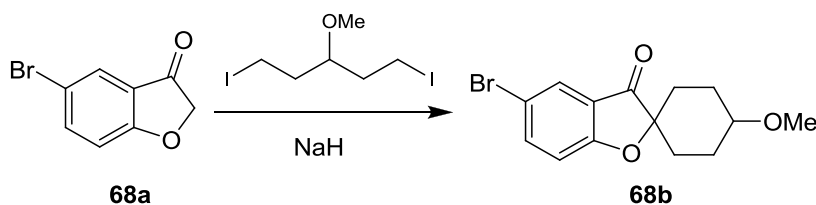


[00484] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 35, composto 12 (2,73 mg, 12%) foi obtido. ¹H-RMN (400 Hz CD₃OD): δ 7,90-8,10 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 3,23-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 3H); ESI MS: m/z=421 [M+H]⁺.

Exemplo 40. Preparação de Composto 68

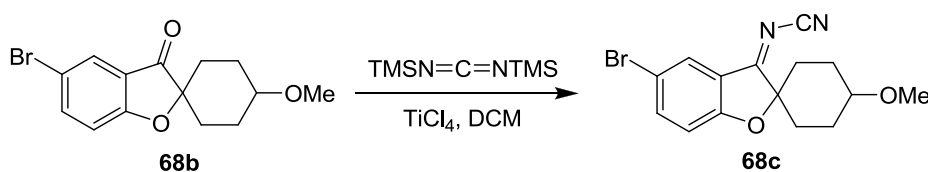


Dados experimentais:

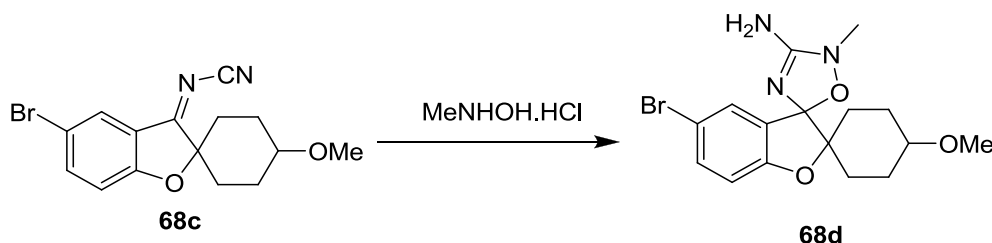


Preparação de composto 68b

[00485] A uma solução de NaH (5,4 g, 0,135 mol) em THF seco (150 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de composto 68a (9,48 g, 0,045mol) em THF (20 mL) a -30 °C. A mistura foi agitada a -30 °C durante 0,5 h, 1,5-diiodo-3-metoxipentano (15,8 g, 0,045 mol) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo, e purificada por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 68b (220 mg, 2%).

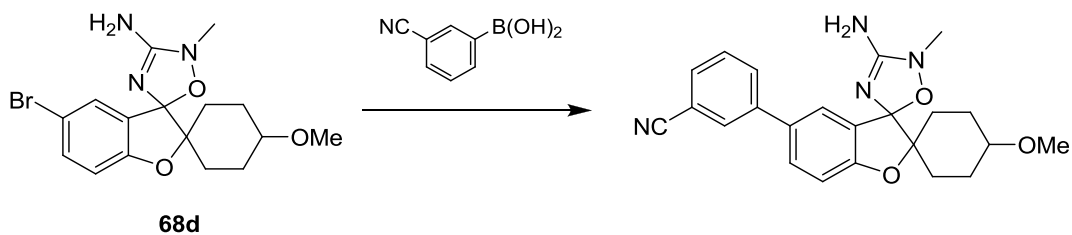
Preparação de composto 68c

[00486] A uma solução de composto 68b (100mg, 0,32mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado TiCl_4 (0,8 mL, 0,8 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada durante 1 h, $(\text{TMSN})_2\text{C}$ (150 mg, 0,8 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com água, extraída por DCM, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada em vácuo para fornecer o composto 68c (96 mg, 95%).

Preparação de composto 68d

[00487] A uma solução de MeNH.OH.HCl (24 mg, 0,284mmol) em MeOH anidroso (10 ml) foram adicionados NaOMe (138 mg) e composto 68c (95 mg, 0,284 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, saciada com água, extraída por DCM, e concentrada em vácuo para fornecer o composto 68d sem outra purificação.

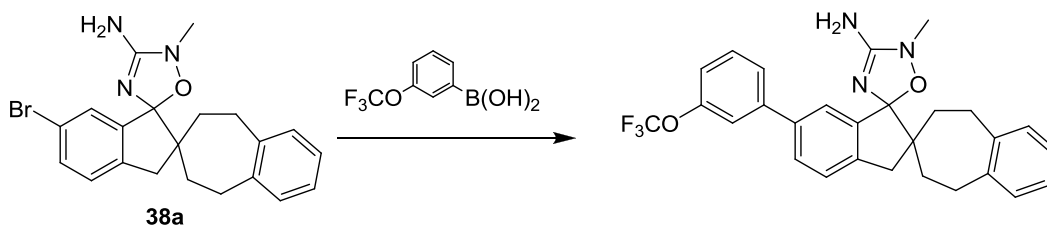
ção (60 mg, 50%).



Preparação de composto 68

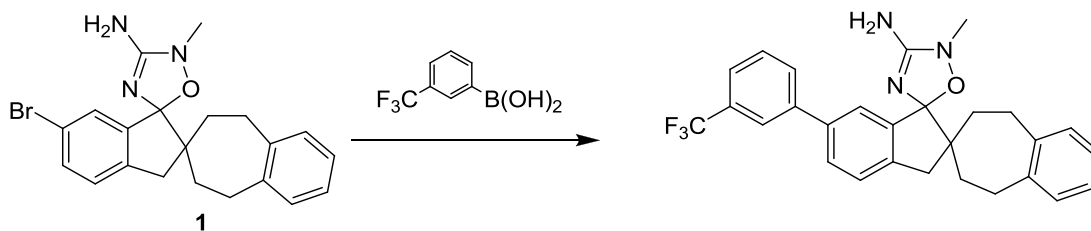
[00488] Usando a mesma estratégia sintética como composto 13 descrita no exemplo 35, composto 68 (2,11 mg, 3%) foi obtido. ^1H -RMN (400 Hz CD_3OD): δ 8,00-8,10 (m, 1H), 7,85-8,00 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 6H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 41. Preparação de Composto 38



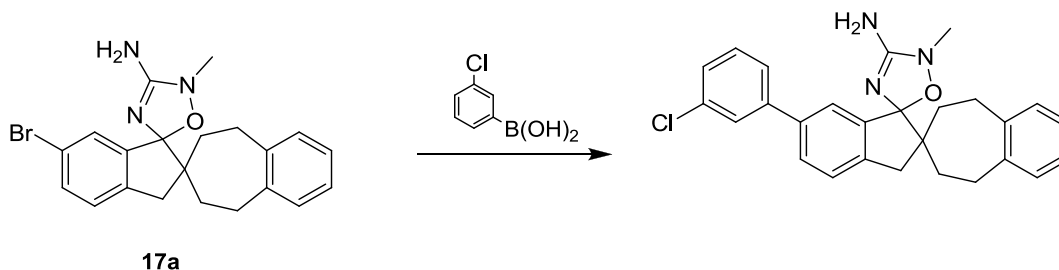
[00489] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,014 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 0,3 mL) e ácido 3-(trifluorometóxi)fenilborônico (15 mg, 0,073 mmol) foram adicionados a uma solução de composto 1 (15 mg, 0,036 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) em um tubo de 10 mL sob Ar_2 . A mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 20 min. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 38 (4,59 mg, 28%). ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,95-8,05 (m, 0,4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 0,6H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,25-7,40 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,90 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 42. Preparação de Composto 39



[00490] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 39 (1,40 mg, 27%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,95-8,05 (m, 0,4H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 0,6H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 3H), 2,95-3,15 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 2H); ESI MS: $m/z=478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 43. Preparação de Composto 17

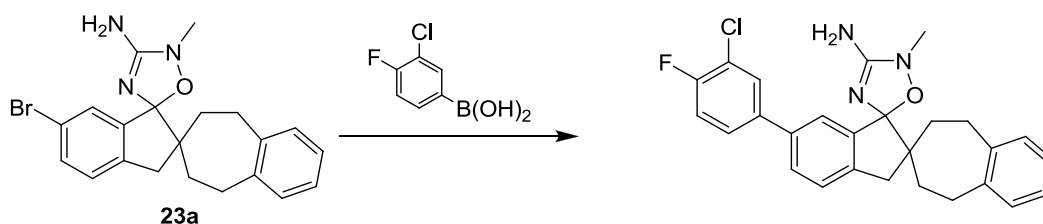


[00491] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 17 (2,78 mg, 8%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,70-8,00 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 2,5H), 1,45-1,70 (m, 1,6H); ESI MS: $m/z=444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00492] Alternativamente, uma solução contendo composto 17a (105 mg, 0,255 mmol) e composto 1A (60 mg, 0,384 mmol) em dioxano (5 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 1,8 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 min. Após ser res-

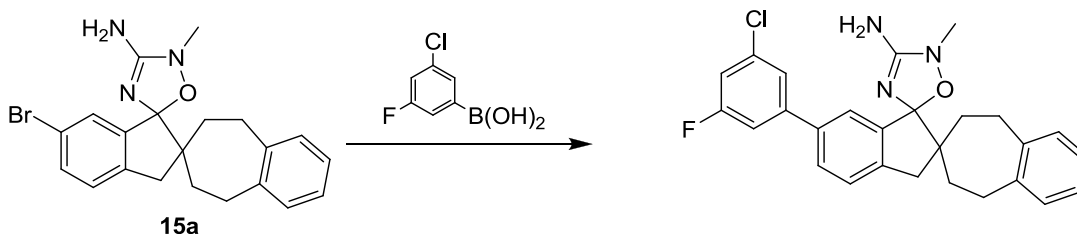
friada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 17 (48,2 mg, 42%) como um sólido branco. LC-MS tR = 1,178, 1,241 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 444 [M+H]⁺; ¹H-RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,62-7,90 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,00-7,27 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 3H), 2,61-2,75 (m, 2H), 1,77-2,08 (m, 3H), 1,41-1,84 (m, 2H).

Exemplo 44. Preparação de Composto 23



[00493] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 23 (1,57 mg, 10%) foi obtido. ¹H RMN (400 Hz CD₃OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,4H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 1,6H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 2H); ESI MS: m/z=462 [M+H]⁺.

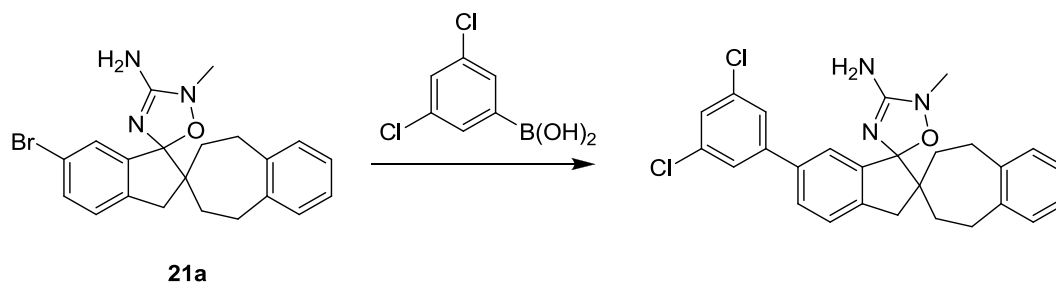
Exemplo 45. Preparação de Composto 15



[00494] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 15 (1,51 mg, 10%) foi obtido. ¹H RMN (400 Hz CD₃OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 1,6H), 7,20-7,40 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,80-2,20

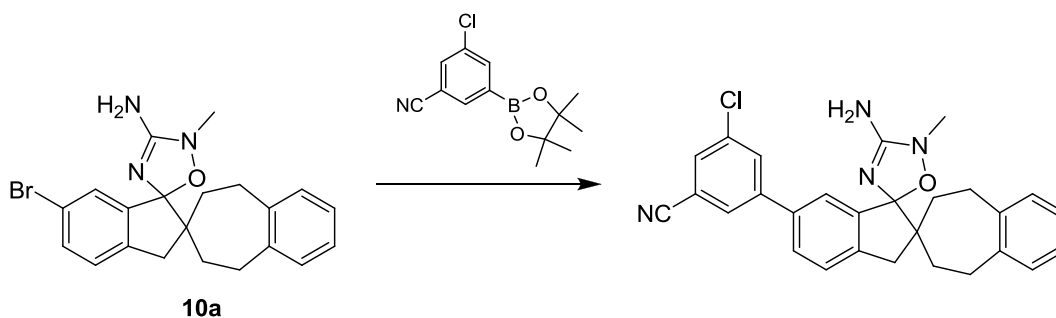
(m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=462$ $[M+H]^+$.

Exemplo 46. Preparação de Composto 21



[00495] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 21 (1,51 mg, 10%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,3H), 7,70-7,80 (m, 1,7H), 7,55-7,65 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=478$ $[M+H]^+$.

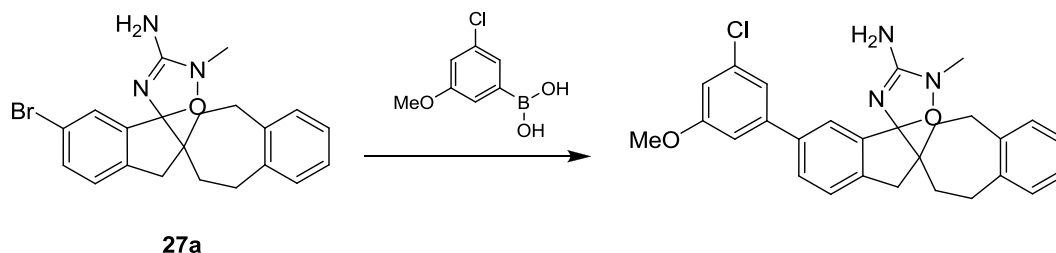
Exemplo 47. Preparação de Composto 10



[00496] Uma mistura de composto 10a (20mg, 0,049 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)benzonitrila (19,20 mg, 0,073 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0,300 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) em 1,4-dioxano (1 mL) sob Ar_2 foi agitada a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 10 (2,10 mg, 9%). ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,3H), 7,85-8,10 (m, 2,6H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 0,7H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H);

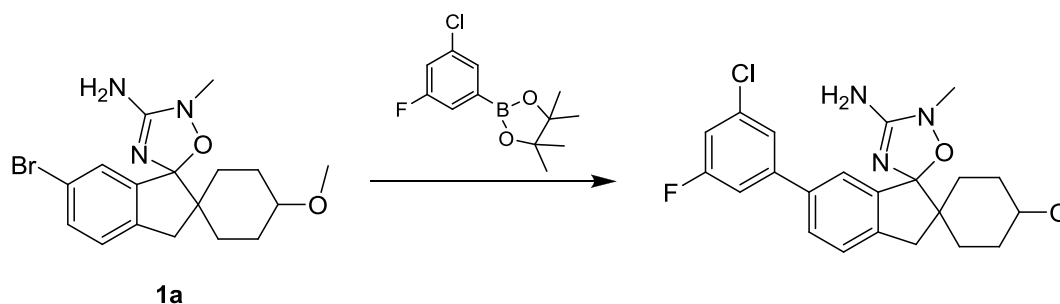
ESI MS: $m/z=469$ $[M+H]^+$.

Exemplo 48. Preparação de Composto 27

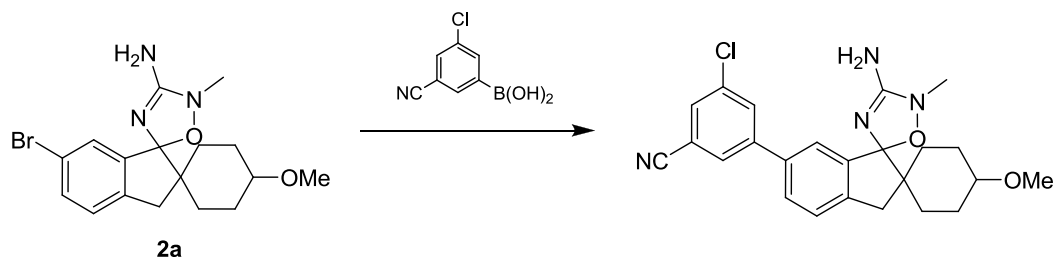


[00497] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 27 (1,08 mg, 3%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,85-7,95 (m, 0,5H), 7,55-7,75 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 0,6H), 6,85-7,20 (m, 7H), 3,75-3,80 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,20 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=474$ $[M+H]^+$.

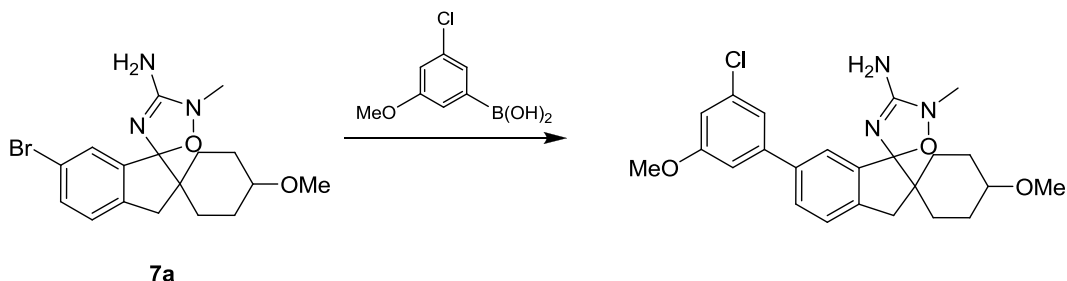
Exemplo 49. Preparação de Composto 1



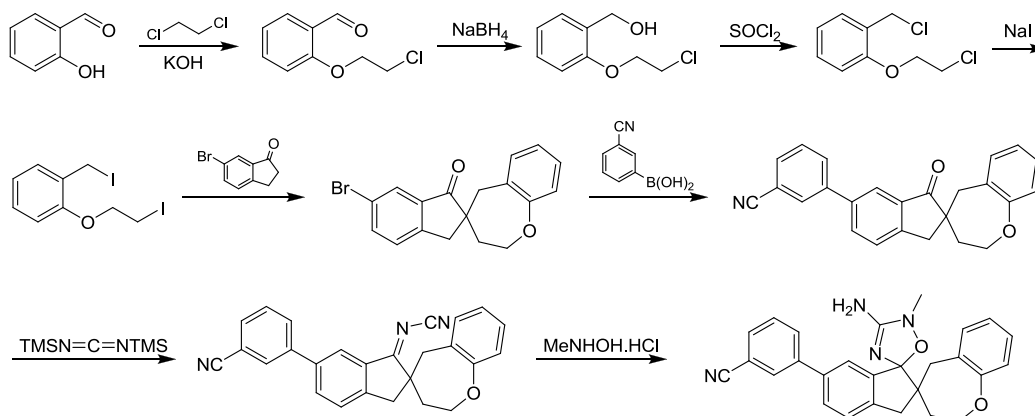
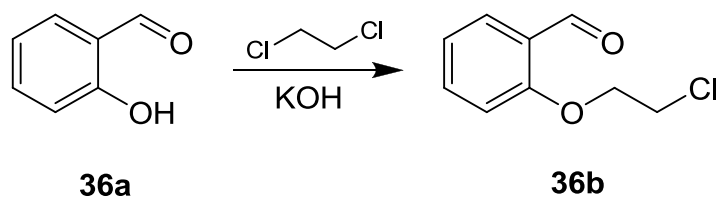
[00498] Usando a mesma estratégia sintética como composto 10 descrita no exemplo 47, o composto 1 (2,8 mg, 14%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,85-7,95 (m, 0,3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,20-7,55 (m, 3,5H), 3,30-3,40 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,65-1,95 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 4H); ESI MS: $m/z=430$ $[M+H]^+$.

Exemplo 50. Preparação de Composto 2

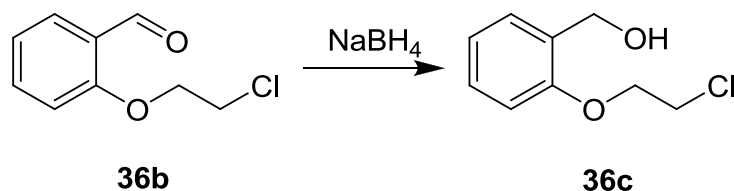
[00499] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 2 (2,8 mg, 14%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,85-7,95 (m, 0,3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,20-7,55 (m, 3,5H), 3,30-3,40 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,65-1,95 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 4H); ESI MS: $m/z=430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 51. Preparação de Composto 7

[00500] Usando a mesma estratégia sintética como composto 38 descrita no exemplo 41, composto 7 (1,23 mg, 4,1%) foi obtido. ^1H RMN (400 Hz CD_3OD): δ 7,90-8,00 (m, 0,5H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 0,6H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 3,80-3,90 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,00-3,25 (m, 3H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,65-1,95 (m, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

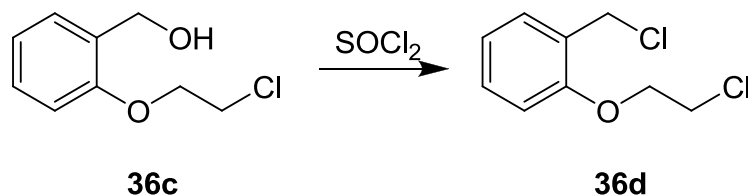
Exemplo 52. Preparação de Composto 36**Dados experimentais:****Preparação de composto 36b**

[00501] Uma mistura de composto 36a (50 g, 410 mmols), 1,2-dicloroetano (50 mL), e KOH (25 g, 445 mmols) em H₂O (50 mL) foi refluxada durante três dias. A camada orgânica foi separada, diluída com CH₂Cl₂, lavada com solução de NaOH aquosa e com água, e concentrada para fornecer o composto 36b (47 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz CDCl₃): δ 7,82 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,06 (m, 1H) 6,94 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,87 (t, 2H).

**Preparação de composto 36c**

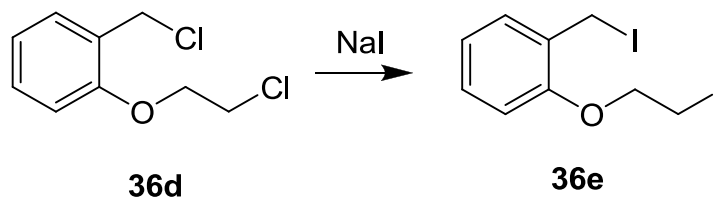
[00502] A uma solução de composto 36b (10 mg, 54,3 mmols) em MeOH (50 mL) foi adicionado NaBH₄ (3,0 g, 81,5 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e concentrada. Água (100 mL) foi adicionada a 0 °C, e a mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com

salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 36c (10 g, 99%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,28 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,83 (t, 2H).



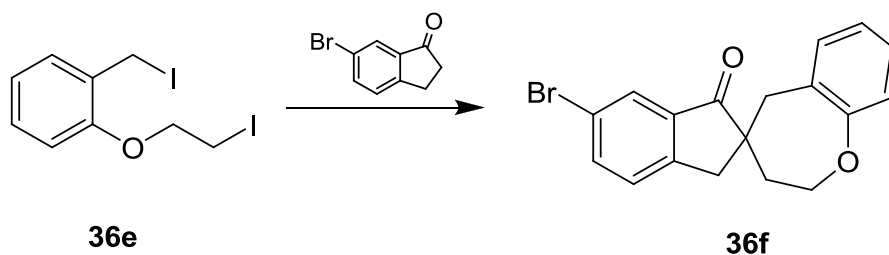
Preparação de composto 36d

[00503] A uma solução de composto 36c (10 g, 53,7 mmols) em DCM (30 mL) foi adicionado SOCl_2 (51g, 430 mmols) gota a gota a 0°C , e a mistura reacional foi refluxada durante a noite. A solução foi concentrada, e o resíduo foi diluído NH_4OH e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida para produzir o composto 36d (3,8 g, 35%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,73 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,89 (t, 2H).



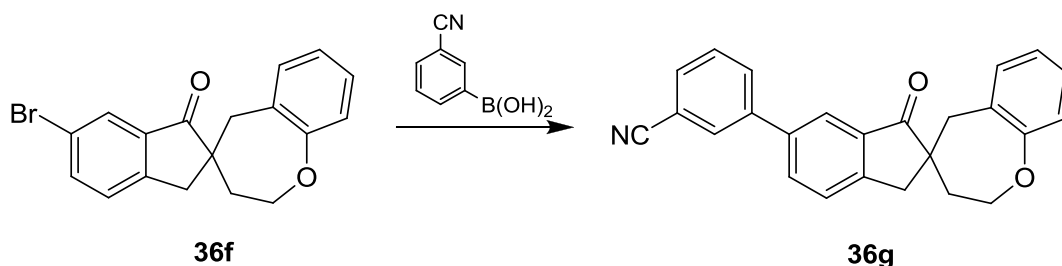
Preparação de composto 36e

[00504] A uma solução de composto 36d (1 g, 4,88 ooml) em propan-2-ona (25 mL) foi adicionado NaI (2,2 g, 14,63 mmols), e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL), e a solução foi lavada com água (30 mL). A camada orgânica foi secada, e concentrada para fornecer o composto 36e (1,5 g, 79%). ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): δ 7,34 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,92 (t, 2H).



Preparação de composto 36f

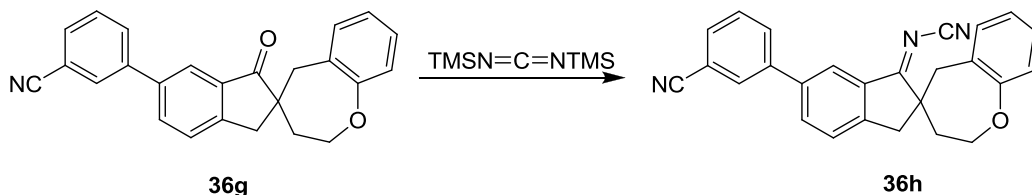
[00505] A uma solução de 6-bromo-indan-1-ona (500 mg, 2,37 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado NaH (190 mg, 4,74 mmols) a 0 °C. Após ser agitado durante 30 minutos, composto 36e (919 mg, 2,37 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com água, e extraída com TBME. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 36f (145 mg 18%). ¹H RMN (400 MHz CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,01 (d, 4H), 6,88 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,68-2,92 (m, 3H), 2,51 (t, 1H), 2,36 (d, 1H), 1,61 (d, 1H).



Preparação de composto 36g

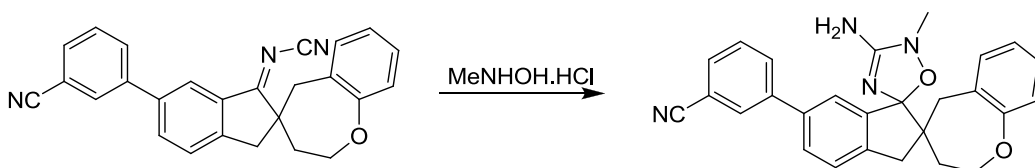
[00506] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg) em um frasco de 10 mL sob N₂ foi tratado sequencialmente com a solução do composto 36f (105 mg, 0,305 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL), solução de Cs₂CO₃ (2 N, 0,3 mL), e ácido 3-cianofenilborônico (90 mg, 0,61 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C sob N₂ em micro-ondas durante 10 minutos. A camada orgânica foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 36 g (98 mg, 96%). ¹H RMN (400 MHz CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m,

3H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,53 (t, 1H), 2,41 (d, 1H).



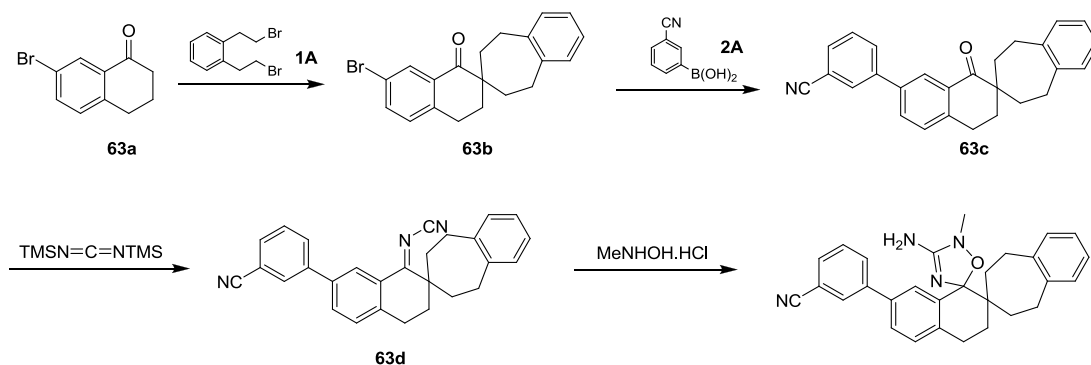
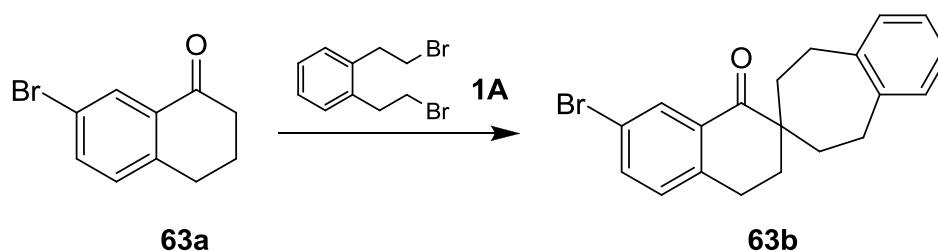
Preparação de composto 36h

[00507] A uma solução de composto 36g (70 mg, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 seco (3 mL) foi adicionado TiCl_4 (solução a 1 M em DCM, 0,38 mL) em temperatura ambiente gota a gota em 15 minutos. A mistura foi agitada durante 1 hora, adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (109 mg, 0,58 mmol) gota a gota, agitada durante a noite, vertida em água gelada, e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o composto 36h (80 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

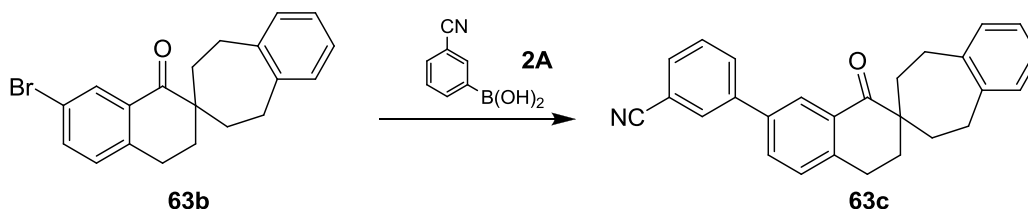


Preparação de composto 36

[00508] A uma solução de MeNHOH.HCl (17 mg, 0,206 mmol) em MeOH anidro (3 mL) foram adicionados NaOMe (10% em MeOH, 100 mg, 0,185 mmol) e composto 36h (80 mg, 0,206 mmol) em temperatura ambiente. Após ser agitado durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . Após filtração, o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para produzir o composto 36 (5,08 mg, 6%). ^1H RMN (400 MHz CD_3OD): δ 8,02 (m, 2H), 7,52-7,93 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,52-2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,73-2,11 (m, 1H); ESI MS: m/z

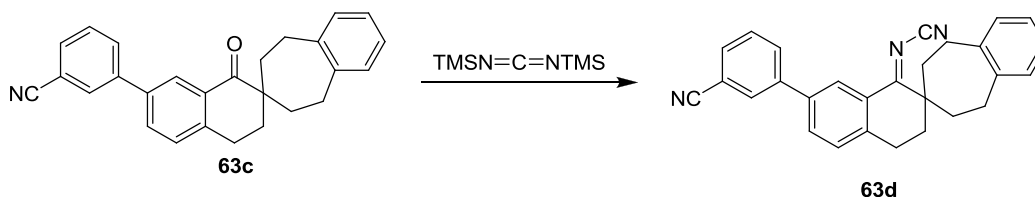
437 [M+H]⁺.**Exemplo 53. Preparação de Composto 63****Dados experimentais:****Preparação de composto 63b**

[00509] A uma solução de composto 63a (1 g, 4,46 mmols) em DMF (20 mL) foi adicionado NaH (393 mg, 9,81 mmols) em gelo banho de água, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min., e composto 1A foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada durante a noite, saciada com água, e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o composto 63b (100 mg, 5%).

**Preparação de composto 63c**

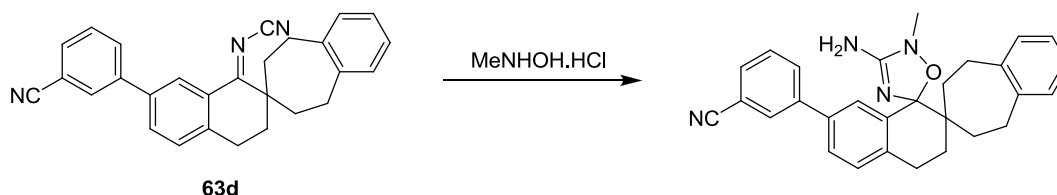
[00510] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg) em um tubo de 10 mL foi tratado sequencialmente com uma solução de composto 63b (100 mg, 354 mmols) em 1,4-dioxano (3 mL), solução de Cs₂CO₃ (2 N, 0,6 mL), e ácido 3-cianofenilborônico (83 mg, 147 mmols) sob atmosfera de Ar₂.

A mistura foi aquecida em micro-ondas a 120 °C durante 25 min. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 63c (20 mg, 18%).



Preparação de composto 63d

[00511] A uma solução de composto 63c (20 mg, 0,053 mmol) em CH_2Cl_2 , (3 mL) foi adicionado TiCl_4 (39,5 mg, 0,2 mmol) gota a gota, e a mistura foi agitada a 50 °C em Ar_2 em micro-ondas durante 20 minutos, N, N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (18 mg, 0,096 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a 60 °C sob Ar_2 em micro-ondas durante 10 minutos, e vertida em água gelada (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada, e concentrada para fornecer o composto bruto 63d (20 mg), que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

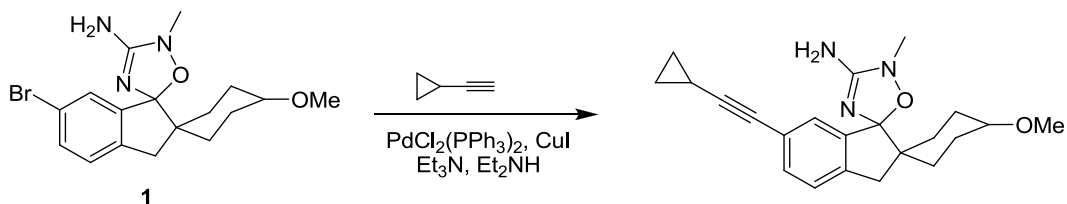


Preparação de composto 63

[00512] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (4,2 mg, 0,05 mmol) em MeOH (5 mL) foram adicionados MeONa (2,43 mg, 25% em MeOH) e (E)-N-(7'-(3-cianofenil)-3',4',5,6,8,9-hexa-hidro-1'H-espiro[benzo [7]anuleno-7,2'-nafta-leno]-1'-ilideno)cianamida (20 mg, 0,053 mmol). Após ser agitado durante 10 minutos, o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto bruto, que foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 63 (0,41 mg, 2%). ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): 7,92 (t, 2H), 7,60-7,74 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,09 (m, 4H), 3,33 (d, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,69 (d,

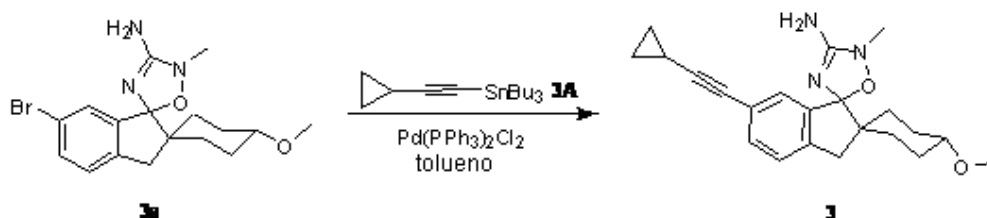
2H), 2,32 (t, 2H), 1,58 (t, 2H), 1,47 (d, 2H); ESI MS: m/z 449 $[M+H]^+$.

Exemplo 54. Preparação de Composto 3



[00513] Usando o mesmo procedimento sintético como composto 76a em Exemplo 56, composto 3 (4,5 mg, 12%) foi obtido como um sólido branco. ^1H -RMN (400MHz CD_3OD): δ 7,59 (m, 1H), 7,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 3,31 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 0,91 (m, 2H), 0,76 (m, 2H); ESI MS: 366 $[M+H]^+$.

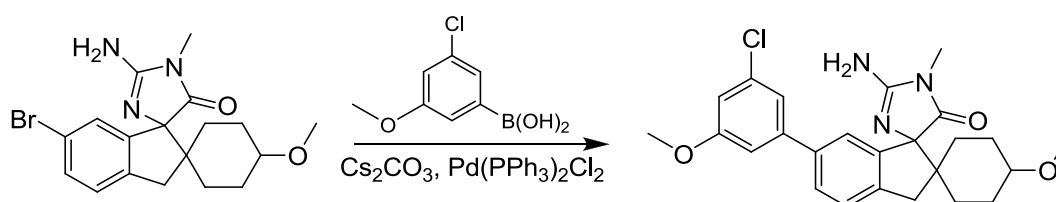
[00514] Alternativamente, composto 3 pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



[00515] Uma solução contendo composto 3a (300 mg, 0,789 mmol) e composto 3A (560 mg, 1,58 mmol) em tolueno (20 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 30 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e CsF aquoso (4,0 M, 50 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer

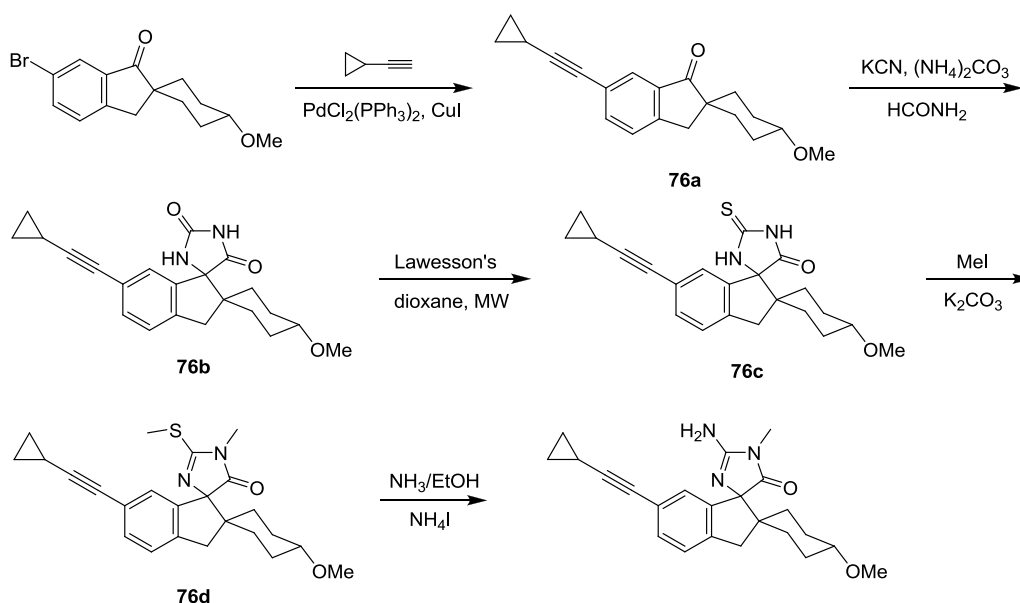
composto 3 (93 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,084 min e 1,143 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 366,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,22-7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13-7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,78-2,88 (q, J = 16,0 Hz, J = 10,4 Hz, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,27-1,37 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H).

Exemplo 55. Preparação de Composto 16

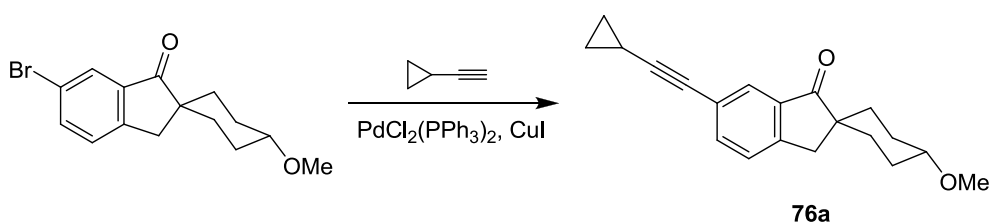


[00516] Usando o mesmo procedimento sintético como composto 4 descrito no exemplo 27, composto 16 (2,3 mg, 8% de rendimento) foi obtido. ^1H -RMN (CD_3OD , 400MHz): δ 7,53 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (m, 3H), 3,05-3,12 (m, 6H), 1,88-2,06 (m, 2H), 1,76 (d, 1H), 1,38 (m, 3H), 1,22 (m, 2H); ESI MS: m/z 454 $[M+H]^+$.

Exemplo 56. Preparação de Composto 76

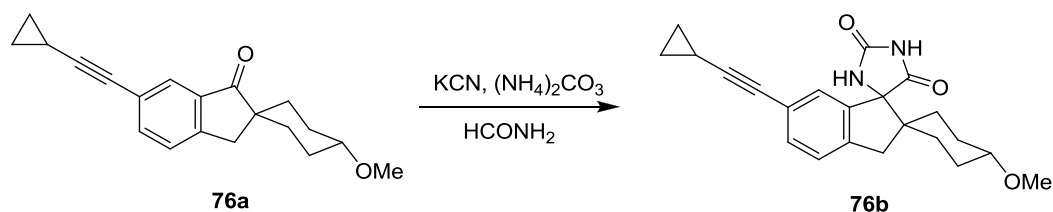


Procedimento para a Preparação do composto 76a



[00517] Um frasco de fundo redondo de três gargalos seco equipado com um condensador foi carregado com 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (1,8 g, 5,8 mmols), TEA (30 mL) e DEA (6 mL) sob atmosfera de N₂. A esta solução foram adicionados CuI (60 mg, 0,3 mmol), e PdCl₂(PPh₃)₂ (210 mg, 0,3 mmol). Após ser desgaseificado mais uma vez, o ciclopropil acetileno (3 mL, excesso) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 50 °C (banho de óleo) com agitação durante 15 horas. Após evaporação, o resíduo foi dividido com EtOAc (50 mL) e água (30 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄, e concentradas sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 5%~20% de EtOAc em hexano para produzir o composto 76a (1,55 g, 87% de pureza), que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto puro 1 (0,88 g, 51%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,38 (m, 5H), 0,82 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

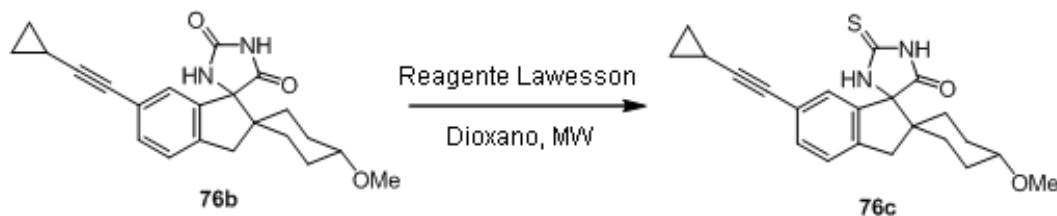
Procedimento para a Preparação do composto 76b



[00518] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de 6'-(ciclopropiletinil)-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

(600 mg, 2,04 mmols), KCN (266 mg, 4,08 mmol), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (689 mg, 15,29 mmol). Formamida (20 mL) foi adicionado ao tubo completamente cheio. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas, e a mistura reacional foi resfriada, e vertida em gelo. Após acidificação com solução de HCl aquosa concentrada (20 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavado com água (150 mL x 2). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto 76b (660 mg, 80%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. ^1H -RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7,59 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,92-3,11 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

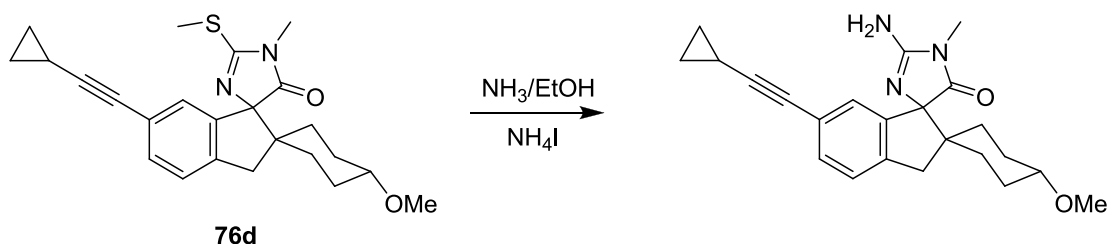
Procedimento para a Preparação do composto 76c



[00519] Uma suspensão de composto 76b (660 mg, 1,81 mmol) e reagente de Lawesson (730 mg, 1,81 mmol) em 1,4-dioxano seco (60 mL) foi aquecida a 120 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com PE/EA=5/1 para fornecer o composto 76c como um sólido amarelo (330 mg, 47%). ^1H -RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-3,11 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,35 (m, 5H), 1,26 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

2. Procedimento para a Preparação de composto 76d

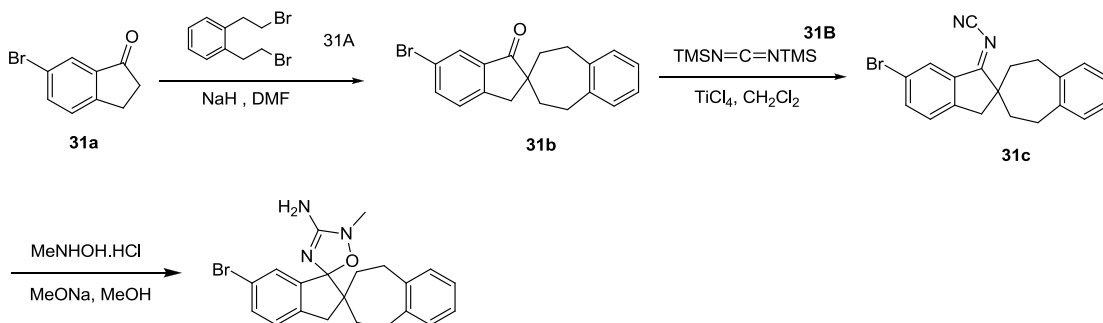
3. Procedimento para a Preparação de composto 76



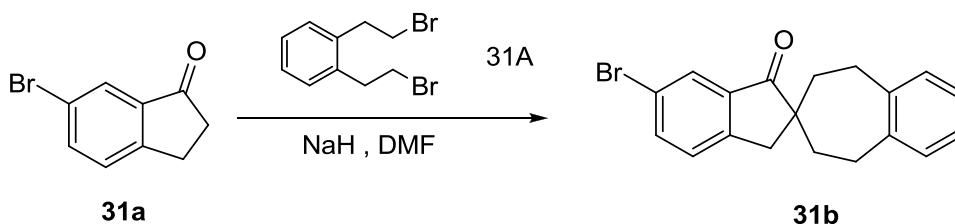
Petição 870190044713, de 13/05/2019, pág. 215/857

(m, 5H), 0,82 (m, 2H), 0,68 (m, 2H); ESI MS: m/z 378 [M+H]⁺.

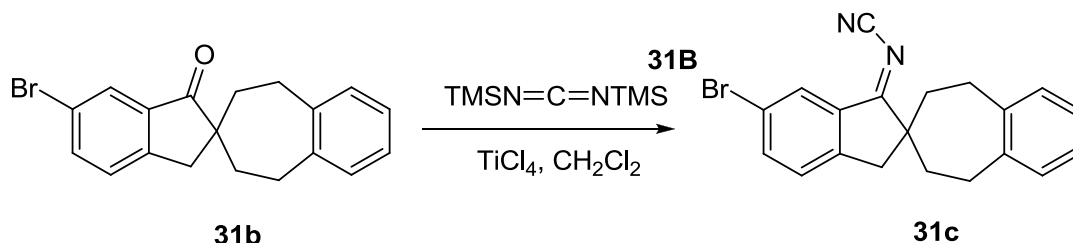
Exemplo 57. Preparação de Composto 31



Dados experimentais

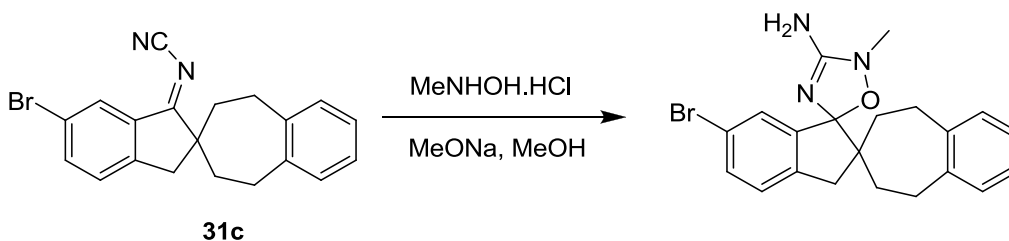


[00522] A uma mistura de composto 31a (2,17 g, 10,35 mmols) e composto 31A (6 g, 20,7 mmols) em DMF (17,5 mL) foi adicionado NaH (910 mg, 60%, 22,75 mmols) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, saciada com água (5 mL), e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto 31b (250 mg, 7% de rendimento) como um sólido amarelo.



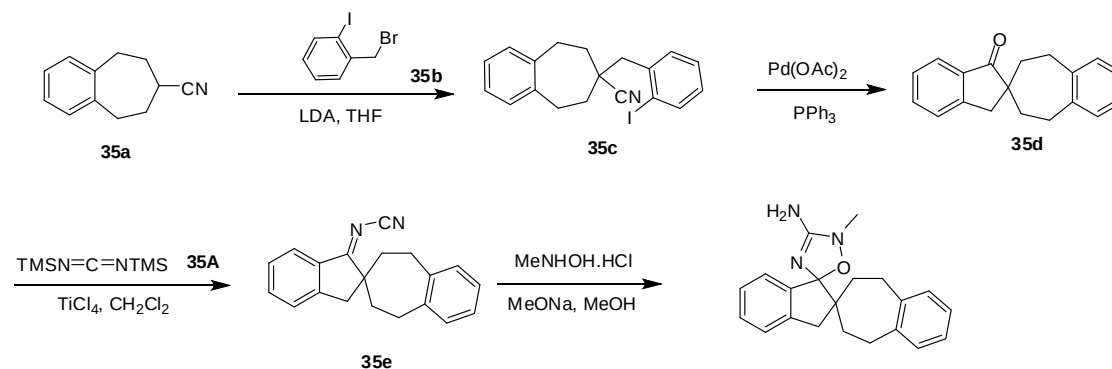
[00523] A uma solução de composto 31b (200 mg, 0,59 mmol) em CH₂Cl₂ (26 mL) foi adicionado TiCl₄ (2,35 mL, 2,35 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e composto 31B (245,7 mg, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, vertida em água gelada (5 mL), e extraída

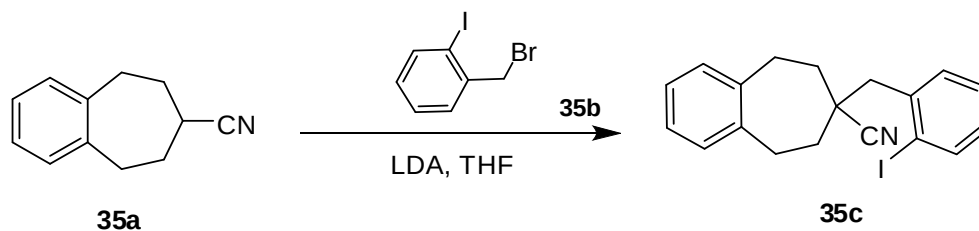
com CH_2Cl_2 (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas para fornecer o composto 31c (200 mg, bruto) como um sólido amarelo.



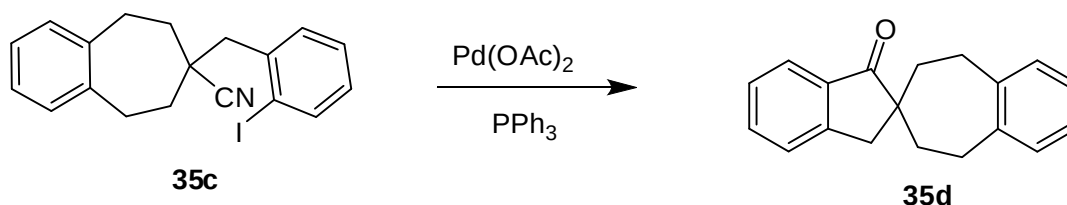
[00524] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (11,5 mg, 0,137mmol) em MeOH anidro (2,5 mL) foram adicionados NaOMe (10% em MeOH, 0,07 mL) e composto 31c (50 mg, 0,137 mmol). Após ser agitado durante 20 minutos, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL). A mistura foi filtrada, concentrada, e purificada por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 31 (4,99 mg, 9% de rendimento) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,60-7,87 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 4H), 3,32 (m, 3H), 2,97-3,11(m, 3H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 1H), 1,47-1,68 (m, 3H); ESI MS: m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 58. Preparação de Composto 35



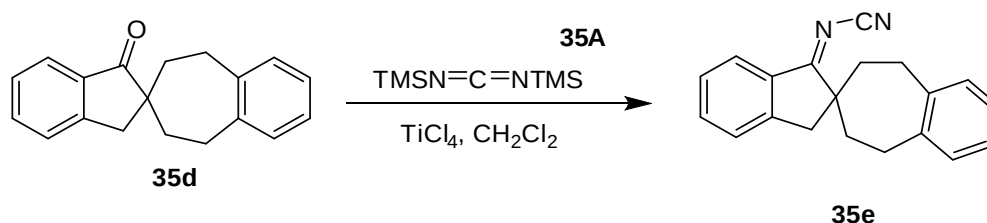
Dados experimentais

[00525] À solução de LDA (6,5 mL, 11,7 mmols, 1,8M em THF) em THF (12,5mL) foi adicionada a solução de composto 35a (1 g, 5,85 mmols) em THF (6 mL) lentamente a -60 °C. A mistura foi agitada a -60 °C durante 30 minutos, a solução de composto 35b (1,55 g, 5,26 mmols)) em THF (5mL) foi adicionada lentamente. A mistura resultante foi agitada a -60 °C durante 1,5 h, saciada com água (10 mL), e extraída com EtOAc (2x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas, e purificadas por cromatografia para fornecer o composto 35c (1,85 g, 82% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,81 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H).

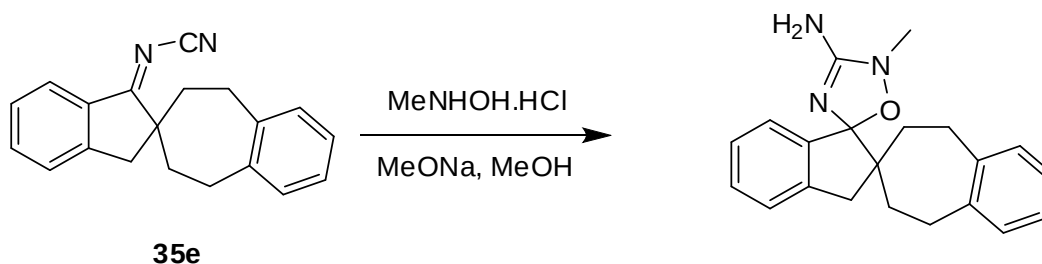


[00526] Um frasco de 100 mL foi carregado com o composto 35c (1,85 g, 4,77 mmol), Pd(OAc)₂ (0,140 g, 0,62 mmol), Ph₃P (0,363 g, 1,38 mmol), DMF (75 mL) e H₂O (8,33 mL). A mistura resultante foi desgaseificada, e Et₃N (0,578 g, 5,72 mmol) foi adicionado sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 130 °C durante 4 h, resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (20 mL), e extraída com EtOAc (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas, e

purificadas por cromatografia para fornecer o composto 35d (650 mg, 52% de rendimento) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,74 (m, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58-7,73 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H).



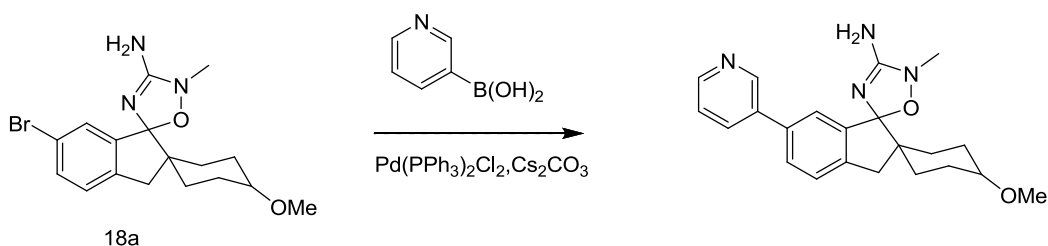
[00527] A uma solução de composto 35d (100 mg, 0,38 mmol) em CH_2Cl_2 (7mL) foi adicionado TiCl_4 (1,53mL, 1,53 mmol). Esta mistura foi agitada a 50 °C durante 10 minutos em micro-onda, e adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (0,187mL, 0,836 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 12 minutos em micro-onda, TLC mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi vertida em água gelada (20 mL). A solução foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 35e (100 mg, 93% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.



[00528] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (14,5 mg, 0,175 mmol) em MeOH anidro (3 mL) foram adicionados NaOMe (10% em MeOH, 0,090 mL, 0,157 mmol) e composto 35e (50 mg, 0,175 mmol). Após ser agitado durante 25 minutos, o solvente foi removido em vácuo, e resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL). A mistu-

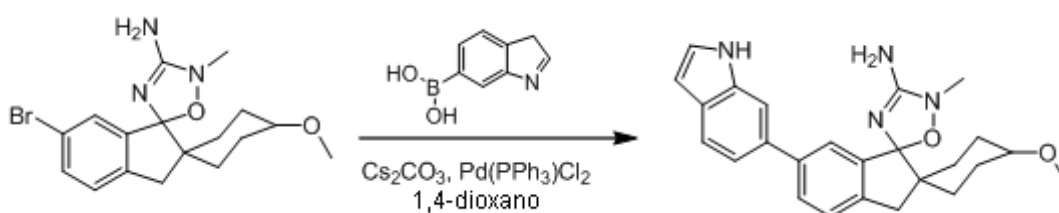
ra foi filtrada, e o solvente foi removido, o resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto 35 (3,4 mg, 6% de rendimento) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,51-7,77 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 4H) 3,34 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 3H), 2,73-2,85 (s, 2H), 2,09-2,67 (m, 3H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 1H); ESI MS: 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 59. Preparação de Composto 18



[00529] A uma solução de composto 18a (25 mg, 0,065 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foram adicionados ácido 3-piridinilborônico (12 mg, 0,098 mmol), Cs_2CO_3 (2N, 0,5 mL), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,3 mg, 0,0065 mmol), sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada em micro-ondas a 120 °C durante 15 min., TLC mostrou que a reação estava concluída, e a mistura reacional foi concentrada, e purificada por TLC preparativa e HPLC preparativa para fornecer o composto 18 (5 mg, 20%) como um sólido branco. ^1H -RMN: δ 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H); ESI MS: 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 60. Preparação de Composto 37



[00530] Usando a mesma estratégia sintética como composto 18 descrita no exemplo 59, composto 37 (3,9 mg, 11% de rendimento) foi

obtido como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,71-7,92 (m, 1H), 7,30-7,69 (m, 4H), 7,11-7,29 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 6H), 3,11-3,15 (m, 2H), 2,88-2,90 (d, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,57-1,85 (m, 3H), 1,26-1,50 (m, 3H); ESI MS: 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00531] Estereoquímica específica mostrada em Exemplos 1-60 foi determinada com base em dados espectroscópicos e/ou estudo de modelagem de computador.

Método de LCMS durante Exemplos 61-409 e 411-433:

[00532] Método Cromatográfico de LCMS: (2 min)

[00533] Coluna: Welch Xtimate C18 2,1*30 mm, 3 μm

Fase Móvel	A 4L H_2O (1,5 mL de TFA)		
	B 4L MeCN (0,75 mL de TFA)		
	TEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	1,5	20	80
	1,51	20	80
	2	90	10
Taxa de fluxo	1,2 mL/min		
Comprimento de onda	UV220		
Tem. de Forno	50 $^\circ\text{C}$		
MS	ESI		

[00534] Método Cromatográfico de LCMS: (3 min)

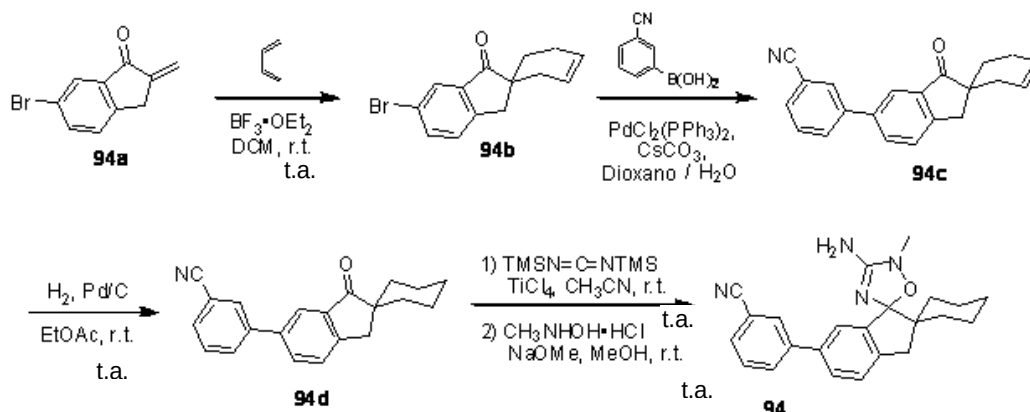
[00535] Coluna: Welch Xtimate C18 2,1*30 mm, 3 μm

Fase Móvel	A 4L H ₂ O(1,5 mL de TFA)		
	B 4L MeCN(0,75 mL de TFA)		
	TEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	1,35	20	80
	2,25	20	80
	2,26	90	10
	3,00	90	10
Taxa de fluxo	0,8 mL/min		
Comprimento de onda	UV220		
Tem. de Forno	50 °C		
MS	ESI		

[00536] Método Cromatográfico de LCMS: (7 min)

[00537] Coluna: Welch Xtimate C18 2,1*30 mm, 3 um

Fase Móvel	A 4L H ₂ O(1,5 mL de TFA)		
	B 4L MeCN(0,75 mL de TFA)		
	TEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	6	20	80
	6,5	20	80
	6,51	90	10
	7	90	10
Taxa de fluxo	0,8 mL/min		
Comprimento de onda	UV220		
Tem. de Forno	50 °C		
MS	ESI		

Exemplo 61. Preparação de composto 94Etapa 1: Preparação de 6'-bromoespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (94b)

[00538] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL secado por chama foi colocado 6-bromo-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (500 mg, 2,252 mmol) e isto foi dissolvido em diclorometano (7,5 mL). A esta solução foi borbulhado 1,3-butadieno (excesso). Após agitar durante 5 minutos, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (414 μL , 3,377 mmols) foi lentamente adicionado e o 1,3-butadieno constantemente borbulhando (2-3 borbulhas por segundo; durante 2 minutos). Após os 2 minutos, a reação foi saciada com NaHCO_3 aq. saturado (10 mL), e diluída com DCM (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 40 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromoespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (317 mg, 1,149 mmol, 51% de rendimento). $M+H = 276,9, 278,9$ (efeito de íon de bromo). ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 2H), 2,98 (d, $J_{A,B} = 17,6$

Hz, 1H), 2,86 (d, $J_{A,B} = 17,2$ Hz, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,51 - 1,46 (m, 1H).

Etapa 2: Preparação de 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (94c)

[00539] Em um frascote de 20 mL foram colocados 6'-bromoespiro [ciclo-hex[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (155 mg, 0,562 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (107 mg, 0,728 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (39 mg, 0,056 mmol) e carbonato de cézio (457 mg, 1,403 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (5,6 mL, relação 6 : 1, respectivamente). Um frascote reacional foi tampado e deixado agitar a 90 °C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (15 mL) e água (15 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 40 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (125 mg, 0,418 mmol, 74% de rendimento). $M+H = 299,9$ ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 5,83 - 5,75 (m, 2H), 3,10 (d, $J_{A,B} = 17,6$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J_{A,B} = 17,6$ Hz, 1H), 2,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 1H)

Etapa 3: Preparação de 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (94d)

[00540] A um frasco de fundo redondo de 100 mL foi colocado 3-(1'-

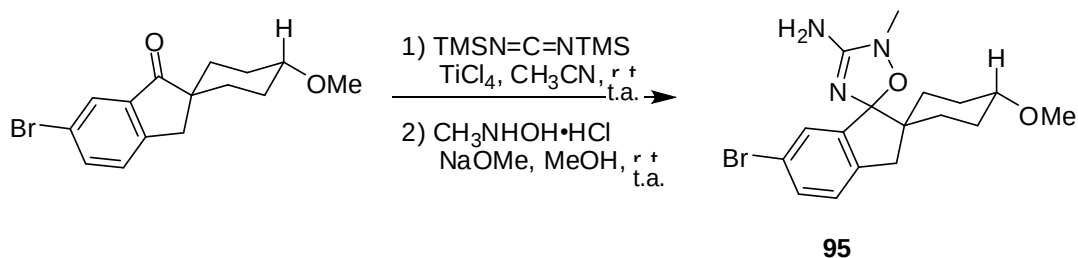
oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hex[3]eno-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (52 mg, 0,174 mmol) e isto foi dissolvido em acetato de etila (5 mL). A esta solução foi adicionado catalisador de Pearlmann (10 mg, Pd/C). Um adaptador de três vias foi ligado e uma das linhas tem um balão carregado de H₂ ligado. O sistema foi inundado com H₂ e evacuado sob vácuo durante 3 ciclos. Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, o alqueno de partida foi consumido. A reação foi filtrada através de uma massa de celita e a massa foi enxaguada com acetato de etila (5 mL). O filtrado foi concentrado produzindo 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (49 mg, 0,163 mmol, 94% de rendimento) e usado no estado em que se encontrava para a próxima reação. M+H = 302,1. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,71 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 5H).

Etapas 4: Preparação de composto 94

[00541] Em um frascote de 20 mL foi colocado 3-(1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (49 mg, 0,163 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno (2 mL). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl₄ (326 µL, 0,326 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (117 µL, 0,521 mmol) foi adicionado e a solução foi deixada agitar durante a noite (~14 horas) em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (15 mg, 0,180 mmol) e isto foi dis-

solvido em MeOH (3 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (35 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas. O óleo obtido foi liofilizado produzindo o produto final (1,65 mg, 0,004 mmol, 2% de rendimento) como um sólido branco. M+H = 373,1. ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,80 - 7,62 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 1,83 - 1,42 (m, 10 H).

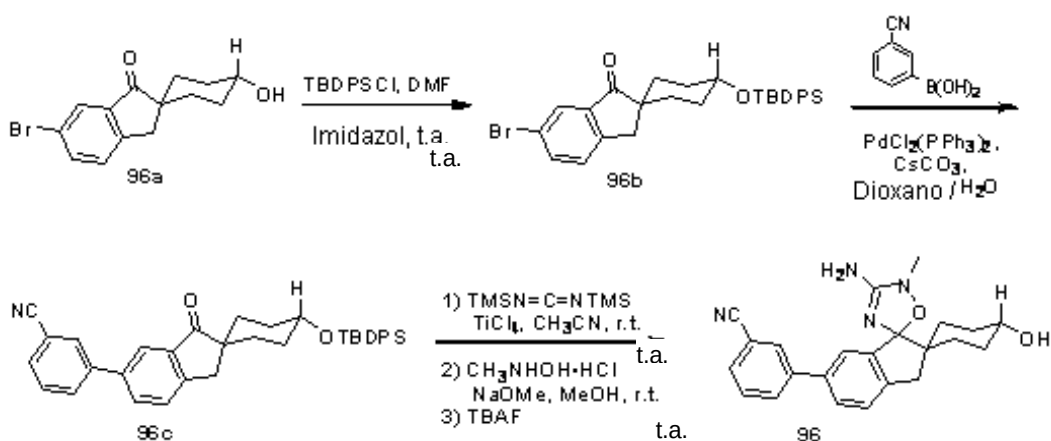
Exemplo 62. Preparação de composto 95



[00542] Em um frascote de 4 mL foi colocado 6'-bromo-4-metoxiespiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (26 mg, 0,084 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (1 mL / cada). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl₄ (177 µL, 0,177 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bistrimetilsililcarbodiimida (61 µL, 0,272 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada agitar 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL) e diluída com DCM (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diclorometano (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas,

concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (8 mg, 0,096 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (22 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas. O óleo obtido foi liofilizado produzindo o produto final (1,05 mg, 0,003 mmol, 3% de rendimento) como um sólido branco. M+H = 381,9. ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,73 - 1,33 (m, 6H).

Exemplo 63 Preparação de composto 96



Etapa 1: Preparação de 6'-bromo-4-(terc-butildifenilsililóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (96b)

[00543] A um frascote de 4 mL foi colocado 6'-bromo-4-hidroxiespiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (41 mg, 0,139 mmol) e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (1 mL / cada). O sólido foi dissolvido em DMF (1,5 mL). A esta solução foi adicionado TBDPSCl-

Cl (40 μ L, 0,154 mmol) seguido por imidazol (24 mg, 0,353 mmol). A reação foi deixada agitar durante a noite (~14 horas) em temperatura ambiente. A reação foi saciada com H₂O (1 mL) e diluída com diéter de etila (1 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com diéter de etila (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromo-4-(terc-butildifenilsililóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (58 mg, 0,109 mmol, 78% de rendimento). M+H = não ionizou. ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, J = 1,6 Hz 1H), 7,69 - 7,66 (m, 5H), 7,45 - 7,32 (m, 7H), 3,73 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

Etapas 2: 4-(terc-butildifenilsililóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (96c)

[00544] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foram colocados 6'-bromo-4-(terc-butildifenilsililóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (58 mg, 0,109 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (21 mg, 0,143 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg, 0,011 mmol) e carbonato de cério (89 mg, 0,273 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,1 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frasco foi tampado e deixado agitar a 90 °C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (5 mL) e água (5 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (2 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi puri-

ficado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 4-(terc-butildifenilsililóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (24 mg, 0,043 mmol, 39% de rendimento).

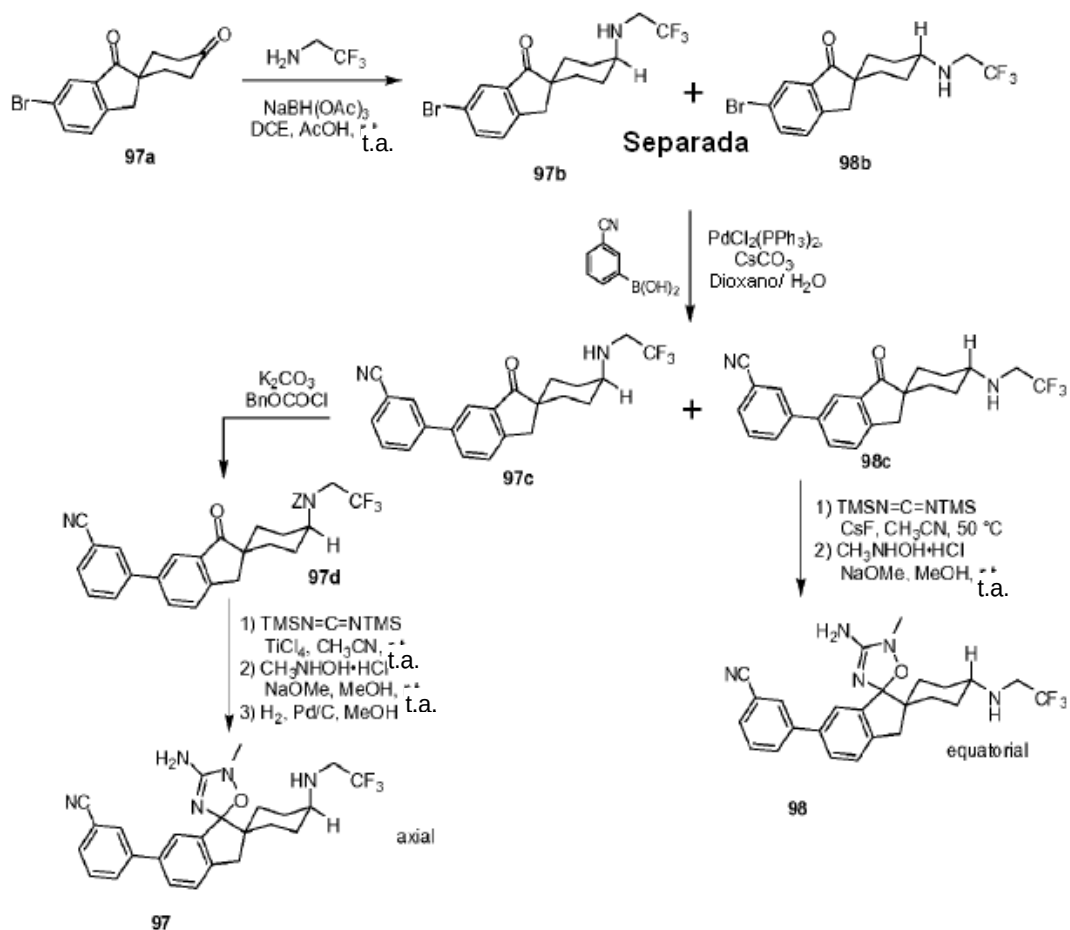
[00545] M+H = 556,0. ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90 - 7,78 (m, 4H), 7,71 - 7,64 (m, 5H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

Etapas 3: Preparação de composto 96

[00546] Em um frascote de 20 mL foi colocado 4-(terc-butildifenilsililóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (24 mg, 0,043 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (1 mL / cada). Diclorometano (2 mL) foi adicionado seguido por TiCl₄ (86 µL, 0,086 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (31 µL, 0,138 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada agitar 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (5 mL) e diluída com DCM (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (4 mg, 0,048 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (10 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. TBAF (1 mL de uma solução de THF

a 1 M) foi adicionado e a reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas. O material obtido foi liofilizado produzindo o produto final (2,1 mg, 0,005 mmol, 12% de rendimento) como um sólido branco. M+H = 389,0. ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,77 - 7,62 (m, 4H), 7,47 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 4H).

Exemplo 64. Preparação de compostos 97 e 98



Etapa 1: Preparação de compostos 97b e 98b

[00547] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foi colocado 6'-bromoespиро[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (501 mg, 1,716

mmol) e isto foi dissolvido em dicloroetano (5,7 mL). A esta solução foram adicionados a trifluoro etilamina (162 μ L, 2,059 mmol), AcOH (124 μ L, 2,059 mmols), e NaBH(OAc)₃ (582 mg, 2,746 mmols) por último. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Quando a reação foi concluída isto foi saciado com NaHCO₃ saturado (aq) (20 mL) e diluído com acetato de etila (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etila duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 40 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). No final, dois isômeros foram obtidos e suas correspondentes frações foram combinadas separadamente e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (axial, 97b) (420 mg, 1,120 mmol) e 6'-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (equatorial, 98b) (108 mg, 0,288 mmol) (82% de rendimento). Composto 97b: M+H = 375,9, ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,21 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H). Composto 98b: M+H = 375,8, ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (ddd, J = 14,0, 14,0, 3,6 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 2H).

Etapa 2: Preparação de compostos 97c e 98c

[00548] A um frasconete de micro-ondas foi colocado foram colocados 6'-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (axial) (50 mg, 0,133 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (25 mg, 0,170 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0,007 mmol) e carbonato de

césio (109 mg, 0,335 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,5 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frascote foi tampado e aquecido no micro-onda a 110 °C durante 10 minutos. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (5 mL) e água (5 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 1'-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (axial, 97c) (50 mg, 0,126 mmol, 74% de rendimento). M+H = 399,0

[00549] Em um frascote de 20 mL foram colocados 6'-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (axial) (43 mg, 0,115 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (22 mg, 0,150 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0,006 mmol) e carbonato de césio (93 mg, 0,285 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,2 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frascote foi tampado e deixado agitar a 95°C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (10 mL) e água (10 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 1'-oxo-4-(2,2,2-

trifluoroetilamino)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (equatorial, 98c) (48 mg, 0,121 mmol, quantitativa). M+H = 399,0

Etapas 3: Preparação de 6'-(3-cianofenil)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-4-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de benzila (axial) (97d)

[00550] Aos dois frascos de 4 mL separados foi colocado 1'-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il) benzonitrila (axial) (25 mg / cada, 0,063 mmol / cada). Ao frasco No.1 foram adicionados NaOH (100 mg de um pélete esmagado, excesso), DCM (1 mL) e H₂O (1 mL). Ao frasco No.2 foram adicionados K₂CO₃ (270 mgs, excess), DCM (1 mL) e H₂O (1 mL). A cada frasco foi adicionado cloroformiato de benzila (50 µL, 1,5 equivalente) e eles foram deixados agitar durante a noite (~14 horas) em temperatura ambiente. Naquele momento, ambas as reações foram concluídas. O K₂CO₃ foi mais puro do que aquele de NaOH (avaliado por LC/MS). As reações foram combinadas e diluídas com H₂O (5 mL) e DCM (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-(3-cianofenil)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro-[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-4-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de benzila (axial, 97d) (50 mg, 0,094 mmol, 75% de rendimento). M+H = 533,0, ¹H RMN = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 - 7,75 (m, 4H), 7,66 - 7,48 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 5H), 5,18 (bs, 2H), 4,19 (bs, 1H), 3,96 (bs, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,94 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (d, J = 10,4 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparação de composto 97

[00551] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-(3-cianofenil)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-4-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de benzila (axial) (50 mg, 0,094 mmol), e isto foi azeotropado com tolueno duas vezes (2 mL / cada). Diclorometano (3 mL) foi adicionado seguido por TiCl_4 (188 μL , 0,188 mmol, 1M em DCM). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Naquele momento bis-trimetilsililcarbodiimida (68 μL , 0,303 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada agitar 20 minutos em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água resfriada (7 mL) e diluída com DCM (7 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (1 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado $\text{MeNH}(\text{OH})\cdot\text{HCl}$ (9 mg, 0,108 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (3 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (24 μL , 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em MeOH (2 mL) e Pd/C (< 1 mg) foi adicionado. Um balão carregado com H_2 foi ligado ao frasco e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A mistura reacional foi filtrada através de celita e o filtrado foi diretamente purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H_2O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas produzindo o produto final (0,5 mg, 0,001 mmol, 11% de rendimento). $M+H = 470,1$; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,80 - 7,62 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,63

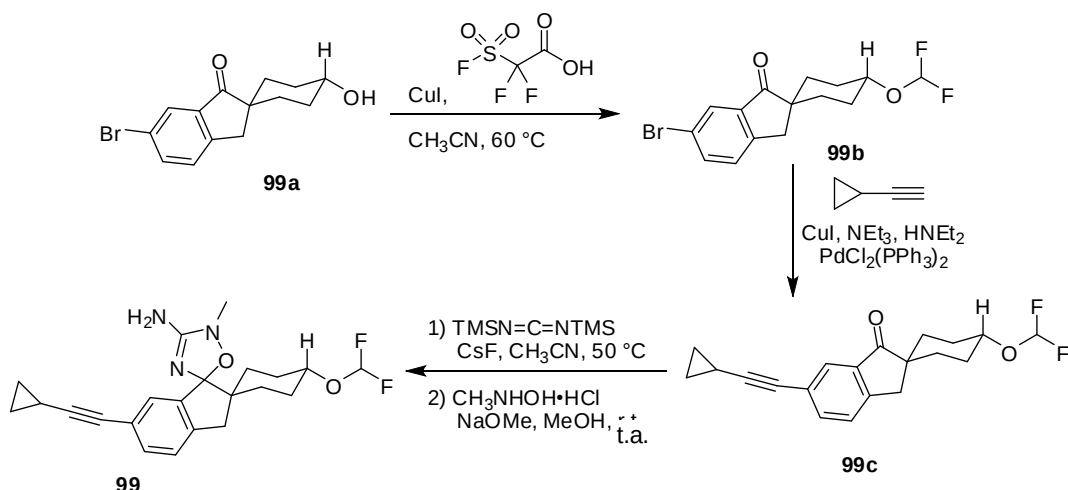
(m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,78 (m, 2H) ppm.

Etapa 4: Preparação de composto 98

[00552] Em um frascote de 20 mL foi colocado 1'-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (equatorial) (48 mg, 0,121 mmol) e isto foi azeotropado com acetonitrila duas vezes (2 mL / cada). Acetonitrila (2,5 mL) foi adicionado. A esta solução foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (111 µL, 0,494 mmol) foi adicionado seguido por fluoreto de césio (75 mg, 0,494 mmol). O frascote foi firmemente tampado e aquecido durante a noite (~14 horas) a 50 ° C. A reação foi saciada com água (5 mL) e diluída com DCM (10 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0,132 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (20 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em MeOH (2 mL), a solução filtrada e purificada sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O material foi liofilizado produzindo o produto final (1,4 mg, 0,003 mmol, 2% de rendimento) como um sólido fofo branco. M+H = 470,1, ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,03 - 7,90 (m, 2H), 7,80 - 7,62 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,25

- 2,18 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

Exemplo 65. Preparação de composto 99



Etapa 1: Preparação de 6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro-[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (99b)

[00553] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foi colocado 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (368 mg, 1,252 mmol) e isto foi azeotropado duas vezes com acetonitrila (2 mL / cada). CuI (24 mg, 0,126 mmol) foi adicionado seguido por acetonitrila (2,5 mL). Esta solução foi purgada sob uma corrente de N_2 durante 30 segundos. A solução foi aquecida para $60\text{ }^\circ\text{C}$ sob a atmosfera de nitrogênio. Após ficar 5 minutos a $60\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (136 μL , 1,316 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 1 hora, a reação foi saciada com H_2O (10 mL) e diluída com éter de dietila (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com éter de dietila (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 40 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona de benzila (137 mg, 0,398 mmol, 32% de rendimento).

[00554] $\text{M}+\text{H} = 344,9$, ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86 (d, $J = 1,2$

Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,26 (t, $J = 75,2$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 4H).

Etapa 2: Preparação de 6'-(ciclopropiletinil)-4-(difluorometóxi) espiro[ciclo-hexa- no-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (99c)

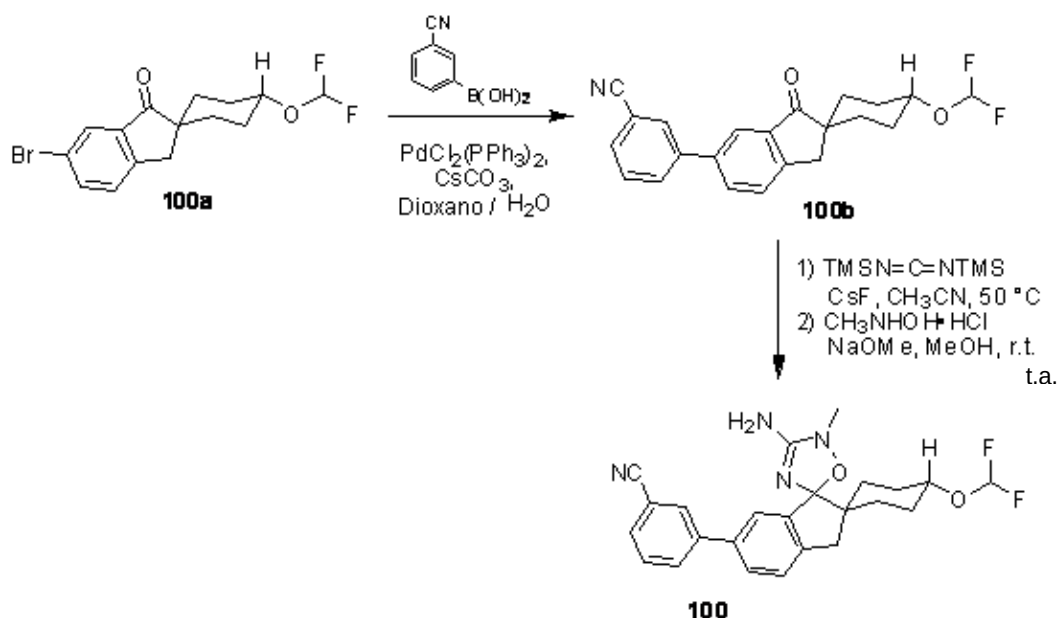
[00555] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (51 mg, 0,148 mmol) e isto foi azeotropado duas vezes com tolueno (2 mL / cada). Trietilamina (1,5 mL) e dietilamina (0,4 mL) foram adicionados e esta solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0,007 mmol) e CuI (1,5 mg, 0,008 mmol) foram adicionados e novamente a solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. Em seguida, PPh_3 (4 mg, 0,015 mmol) foi adicionado seguido pela adição de ciclopropil acetileno (300 μL , excesso, 70% de solução de tolueno) e mais uma vez a solução foi borbulhada com uma corrente de nitrogênio durante 1 minuto. O frascote foi tampado e deixado agitar durante a noite (~14 horas) a 56°C. Naquele momento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, usando acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6'-(ciclopropiletinil)-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (44 mg, 0,133 mmol, 90% de rendimento) como um sólido não totalmente branco. $M+H = 331,0$, ^1H RMN = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,25 (t, $J = 75,6$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 5H), 0,89 - 0,77 (m, 4H).

Etapa 3: Preparação de composto 99

[00556] Em um frascote de 20 mL foi colocado 6'-

(ciclopropiletinil)-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (44 mg, 0,133 mmol) e isto foi azeotropado com acetonitrila duas vezes (2 mL / cada). Acetonitrila (2 mL) foi adicionado. A esta solução foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (120 µL, 0,534 mmol) seguido por fluoreto de cério (81 mg, 0,533 mmol). O frascote foi firmemente tampado e aquecido durante 3 horas a 50 °C. A reação foi saciada com água (7 mL) e diluída com DCM (10 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (5 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (12 mg, 0,144 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (21 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 3 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em MeOH (2 mL) e H₂O (500 µL). A solução foi filtrada e purificada sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O material obtido foi liofilizado produzindo o produto final (1,24 mg, 0,003 mmol, 2% de rendimento). M+H = 402,0; ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,66 - 7,26 (m, 3H), 6,41 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 3H), 1,75 - 1,43 (m, 6H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).

Exemplo 66. Preparação de composto 100



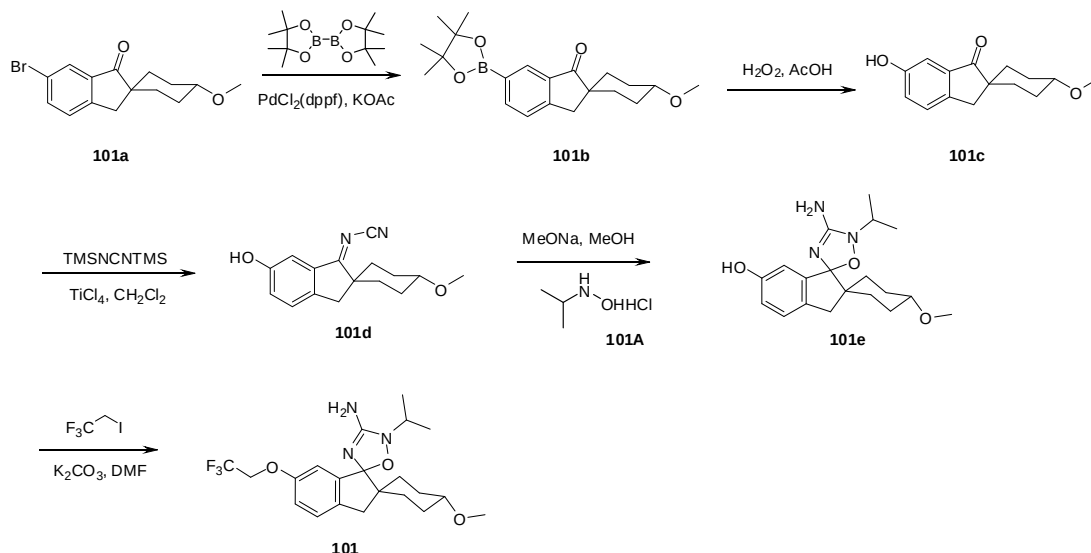
Etapa 1: Preparação de 4-(difluorometóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo- exano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (100b)

[00557] Em um frascote de 20 mL foram colocados 6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (51 mg, 0,148 mmol), ácido 3-cianobenzenoborônico (28 mg, 0,1910 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0,007 mmol) e carbonato de césio (121 mg, 0,371 mmol). Esta mistura sólida foi dissolvida em uma mistura de dioxano / água (1,5 mL, relação 6 : 1, respectivamente). O frascote foi tampado e deixado agitar a 95 °C durante 1 hora. Neste momento, a mistura foi filtrada através de um tampão de celita. O tampão foi enxaguado com diclorometano (10 mL) e água (5 mL). As fases no filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (ISCO, cartucho de SiO_2 de 12 g, acetato de etila / hexanos como os eluentes). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 4-(difluorometóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-6'-il)benzonitrila (equatorial) (48 mg, 0,131 mmol, 88% de rendimento). $M+H = 368,0$

Etapa 2: Preparação de composto 100

[00558] Em um frascote de 20 mL foi colocado 4-(difluorometóxi)-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-6'-il)benzonitrila (equatorial) (48 mg, 0,131 mmol) e isto foi azeotropado com acetonitrila duas vezes (1 mL / cada). Acetonitrila (1,3 mL) foi adicionado. A esta solução foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (118 µL, 0,525 mmol) seguido por fluoreto de cézio (80 mg, 0,526 mmol). O frascote foi firmemente tampado e aquecido durante a noite (~14 horas) a 50 °C. A reação foi saciada com água (5 mL) e diluída com DCM (5 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano duas vezes (3 mL / cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e azeotropadas com tolueno (2 mL). Em um frascote de 4 mL secado por chama separado foi colocado MeNH(OH)·HCl (12 mg, 0,144 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado NaOMe (21 µL, 25% em MeOH) e a solução foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida, por meio de seringa, para a cianoimina preparada acima e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em MeOH (2 mL) e H₂O (500 µL). A solução foi filtrada e purificada sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H₂O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O material obtido foi liofilizado produzindo o produto final (5 mg, 0,011 mmol, 9% de rendimento). M+H = 439,1

[00559] ¹H RMN = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,00 (m, 2H), 7,76 - 7,60 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (d, J_{A,B} = 16,0 Hz, 1H), 3,02 (d, J_{A,B} = 16,4 Hz, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,51 (m, 6H).

Exemplo 67. Síntese de composto 101**Etapa 1: Preparação de Composto 101b**

[00560] A uma solução de composto 101a (4 g, 12,9 mmols) em 1,4-dioxano (40 mL), foram adicionados KOAc (3,67g, 37,4mmols), bis (pinacolato)diboro (3,6 g, 14,2mmols) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,2 g, 1,8 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 100 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora, LCMS mostrou consumação completa de composto 101a. Água (20 mL) foi adicionada à mistura, e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e em seguida foi lavado com EtOAc (20 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 101b (4,1 g, 90% bruto) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação como um sólido preto. ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,73-1,96 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,42- 1,65 (m, 2H), 1,26 (s, 12H).

Etapa 2: Preparação de Composto 101c

[00561] A uma solução de composto 101b (4 g, 11,5 mmols) em THF (40 mL) foram adicionados HOAc (4 mL) e H_2O_2 (20 mL) sob nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com solução de NaHSO_3 (20 mL), e em se-

guida foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (100: 10 a 30: 10) para fornecer o composto 101c (2 g, 71%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 2H).

Etapas 3: Preparação de Composto 101d

[00562] A uma solução de composto 101c (100 mg, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (1,2 mL) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 50 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, em seguida bis-trimetilsililcarbodiimida (189 mg, 1,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 101d (90 mg, bruto, 83%) como um sólido amarelo que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação. LCMS: $t_R = 1,198$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 271,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 4: Preparação de Composto 101e

[00563] A uma solução de composto 101A (20,6 mg, 0,19 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado MeONa (99,9 mg, 0,19 mmol, 10% (peso) em MeOH, seguido por composto 101d (50 mg, 0,185 mmol). Após agitar durante 10 min, LCMS mostrou a consumação completa de composto 101d. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 1: 1 para produzir o composto 101e (26 mg,

41%) como um sólido amarelo.

[00564] LCMS: $t_R = 1,016$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 346,2$ $[M+H]^+$.

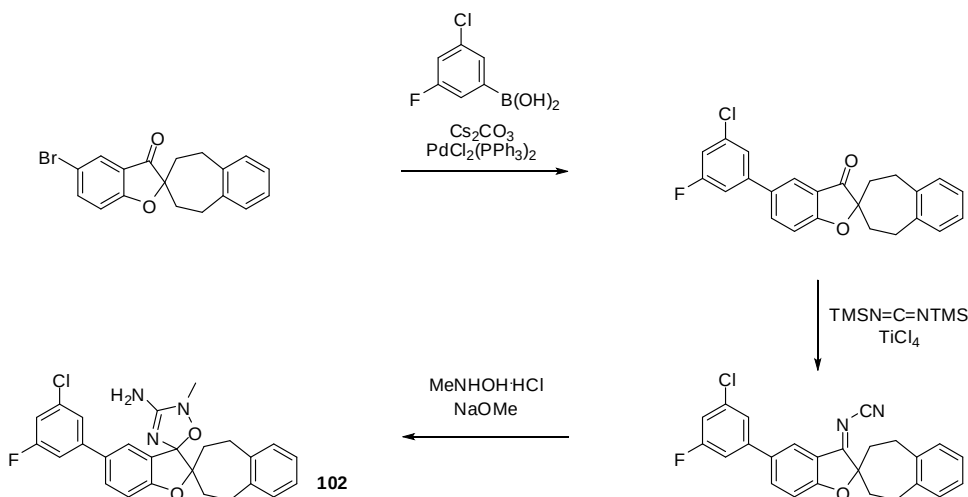
Etapa 5: Preparação de composto 101

[00565] A uma solução de composto 101e (26 mg, 0,075 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados K_2CO_3 (20,7 mg, 0,15 mmol), e 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano (19,2 mg, 0,082 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. À reação foi adicionada salmoura (5 mL), e foi extraída com EtOAc (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguido por HPLC preparativa para produzir o composto 101 (2,0 mg, 6,2%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 8,4, 16,4$ Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 15,2, 31,2$ Hz, 2H), 1,97-2,15 (m, 2H), 1,70-1,97 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,56-1,20 (m, 3H), 1,20-1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

[00566] LCMS: $t_R = 2,053$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 428,2$ $[M+H]^+$.

[00567] ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz) δ -75,784

Exemplo 68. Preparação de composto 102



Etapa 1. 5'-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7] anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona

[00568] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com 5'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona (0,0573 g, 0,167 mmol), ácido 3-cloro-5-fluorofenilborônico (0,0930 g, 0,53 mmol), Cs_2CO_3 (0,2537 g, 0,78 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), água (1 mL), e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0118 g, 0,0168 mmol). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/acetato de etila para produzir 0,0607 g (92%) de 5'-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona. LC-MS t_R = 2,55 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 393, 395 (MH^+).

Etapa 2. N-(5'-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo- [7] anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ilideno)cianamida

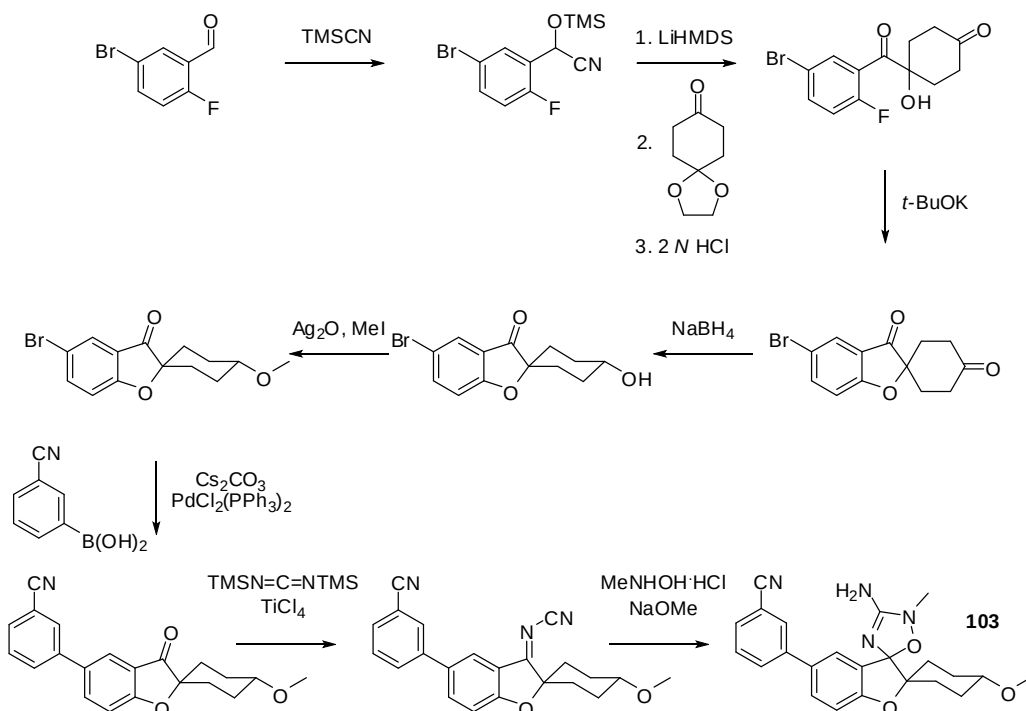
[00569] A uma solução de 5'-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ona (0,0607 g, 0,155 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado 0,7 mL de TiCl_4 a 1,0 M em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente. Após 1 hora, 0,28 mL de bis(trimetilsilil)carbodiimida foi adicionado à solução vermelha. A mistura resultante foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi saciada com gelo, diluída com CH_2Cl_2 , e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 3. Preparação de composto 102

[00570] Um frasco de 50 mL foi carregado com 10 mL de EtOH, 0,2365 g de metóxido de sódio (25% peso de solução em MeOH), e

0,1050 g de cloridrato de N-metil-hidroxilamina. A suspensão foi filtrada por meio de filtro de HPLC e o filtrado foi adicionado a N-(5'-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,6,8,9-tetra-hidro-3'H-espiro[benzo[7]anuleno-7,2'-benzofuran]-3'-ilideno)cianamida, obtido como descrito acima. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5μm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo 20 mL/min) para produzir o composto 102 como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,72, 2,00 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 464, 466 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07-7,75 (m, 2H), 7,48-7,08 (m, 8H), 3,48 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 14,6, 6,1 Hz, 2H), 2,18 (dd, J = 14,5, 6,0 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 13,5 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -112,40 (t, J = 9,2 Hz), -112,97 (t, J = 9,2 Hz).

Exemplo 69. Preparação de composto 103



Etapas 1. 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trimetilsililóxi)acetonitrila

[00571] A uma solução de 5-bromo-2-fluorobenzaldeído (3,4160 g,

16,8 mmols) e DMAP (0,0256 g, 0,21 mmol, 0,012 equiv) em CH₃CN (35 mL) foi adicionado TMSCN (1,8885 g, 19,0 mmols, 1,13 equiv) gota a gota por meio de uma seringa sob nitrogênio em temperatura ambiente. Após 3,75 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 2. 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-4-hidroxiciclo-hexanona

[00572] A uma solução de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trimetilsililóxi) acetonitrila (16,8 mmols), obtida como descrito acima, em THF (10 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M em THF, 18 mL, 18 mmols, 1,07 equiv) por meio de uma seringa sob nitrogênio a -78 °C. Após 1,25 h, uma solução de cetil de monoetileno de 1,4-ciclo-hexanodiona (2,6310 g, 16,8 mmols, 1,0 equiv) em THF (20 mL) foi adicionada gota a gota por meio de uma cânula. A mistura resultante foi deixada lentamente aquecer para 10 °C durante 16 horas. A mistura foi em seguida saciada com NH₄Cl saturado (10 mL) e H₂O (10 mL), extraída duas vezes com acetato de etila, e secada sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi tratado com MeOH (120 mL) e HCl a 2 N (40 mL). A solução resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 24 horas e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído duas vezes com CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 2,9319 g (55% em duas etapas) de 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-4-hidroxiciclo-hexanona. LC-MS t_R = 1,39 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 315, 317 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 209,51, 204,88 (d, J = 2,30 Hz), 157,68 (d, J = 248,44

Hz), 135,66 (d, $J = 8,44$ Hz), 131,55 (d, $J = 3,83$ Hz), 127,54 (d, $J = 19,17$ Hz), 118,07 (d, $J = 24,53$ Hz), 117,19 (d, $J = 3,84$ Hz), 78,07, 36,37, 33,89, 33,87; ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -112,90.

Etapa 3. 5-bromo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexano]-3,4'-diona

[00573] A uma solução de 4-(5-bromo-2-fluorobenzoi)-4-hidroxíciclo-hexanona (1,0055 g, 3,19 mmols, 1,0 equiv) em THF (30 mL) foram adicionados 95% de t-BuOK (0,3440 g, 2,91 mmols, 0,9 equiv) porção a porção. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida resfriada com um banho de gelo e saciada com H_2O , extraída com acetato de etila, secada sobre Na_2SO_4 . Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos / acetato de etila para produzir 0,3889 g (41%) de 5-bromo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexano]-3,4'-diona como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,58$ min em 3 minutos de cromatografia, m/z 295, 297 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,81 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 208,25, 200,80, 169,71, 140,99, 127,47, 121,58, 115,55, 114,81, 88,10, 36,68, 31,86.

Etapa 4. cis-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona e trans-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona

[00574] A uma solução de 5-bromo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexano]-3,4'-diona (0,2281 g, 0,77 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado NaBH_4 (0,0266 g, 0,70 mmol) porção a porção a -78 °C. Após 15 min, mais NaBH_4 (0,0138 g, 0,36 mmol) foi adicionado a -78 °C. Após 25 min, a mistura reacional foi saciada com acetona e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído

com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,0108 g (5%) de trans-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona e 0,1424 g (62%) de cis-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona.

[00575] Para trans-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona, LC-MS t_R = 1,56 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 297, 299 (MH^+), 279, 281; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,77 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 2H).

[00576] Para cis-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona, LC-MS t_R = 1,47 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 297, 299 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,76 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202,30, 169,84, 140,60, 127,21, 121,81, 115,54, 114,20, 89,12, 68,73, 30,67, 30,37.

Etapla 5. cis-5-bromo-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona

[00577] Uma mistura de cis-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona (0,1424 g, 0,48 mmol), Ag_2O (0,3800 g, 1,64 mmol), MeI (0,85 mL, 13,6 mmol), e Drierite® (0,78 g) em CH_3CN (5 mL) foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 66 h. A mistura reacional foi filtrada. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,1232 g (83%) de cis-5-bromo-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona e recuperar 0,0220 g (15%) de cis-5-bromo-4'-hidróxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona.

[00578] Para cis-5-bromo-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona, LC-MS t_R = 1,86 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 311, 313 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,67 (m, 1H),

7,63-7,60 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 202,15, 169,74, 140,44, 127,07, 121,77, 115,48, 114,04, 89,32, 55,70, 30,09, 26,95.

Etapla 6. 3-(cis-4'-metóxi-3-oxo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-5-il)- benzonitrila

[00579] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com cis-5-bromo-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ona (0,0446 g, 0,143 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (0,1239 g, 0,84 mmol), Cs_2CO_3 (0,4314 g, 1,3 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), água (1 mL), e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0286 g, 0,04 mmol). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,0400 g (84%) de 3-(cis-4'-metóxi-3-oxo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-5-il)benzonitrila. LC-MS $t_R = 1,86$ min em 3 minutos de cromatografia, m/z 334 (MH^+).

Etapla 7. N-(cis-5-(3-cianofenil)-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-he- xan]-3-ilideno)cianamida

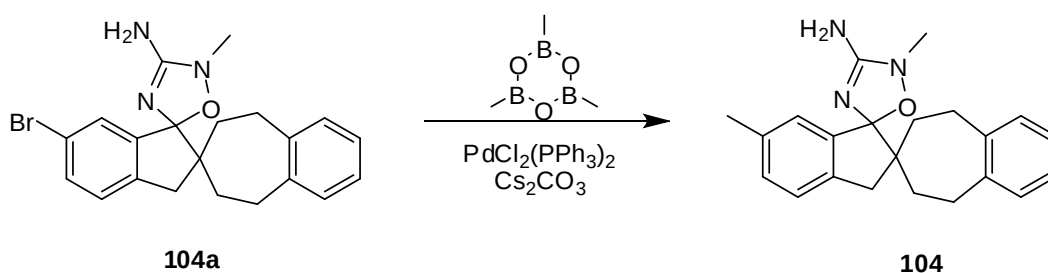
[00580] A uma solução de 3-(cis-4'-metóxi-3-oxo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-5-il)benzonitrila (0,0400 g, 0,12 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado 0,5 mL de TiCl_4 a 1,0 M em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente. Após 1,5 h, 0,2 mL de bis(trimetilsilil)carbodiimida foi adicionado à solução vermelha. A mistura resultante foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 21 h. A mistura foi saciada com gelo, diluída com CH_2Cl_2 , e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto (0,0584 g) foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS $t_R = 1,90$ min em 3 minutos de cromatografia,

m/z 358 (MH⁺).

Etapa 8. Preparação de composto 103

[00581] Um frasco de 50 mL foi carregado com 10 mL de EtOH, 0,2552 g de metóxido de sódio (25% peso de solução em MeOH), e 0,1314 g de cloridrato de N-metil-hidroxilamina. A suspensão foi filtrada por meio de filtro de HPLC e o filtrado foi adicionado a N-(cis-5-(3-cianofenil)-4'-metóxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclo-hexan]-3-ilideno)cianamida, obtido como descrito acima. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo 20 mL/min) para produzir o composto 103 como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,25, 1,41 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 405 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08-7,03 (m, 7H), 3,43-3,35 (m, 7H), 2,22-1,65 (m, 8H).

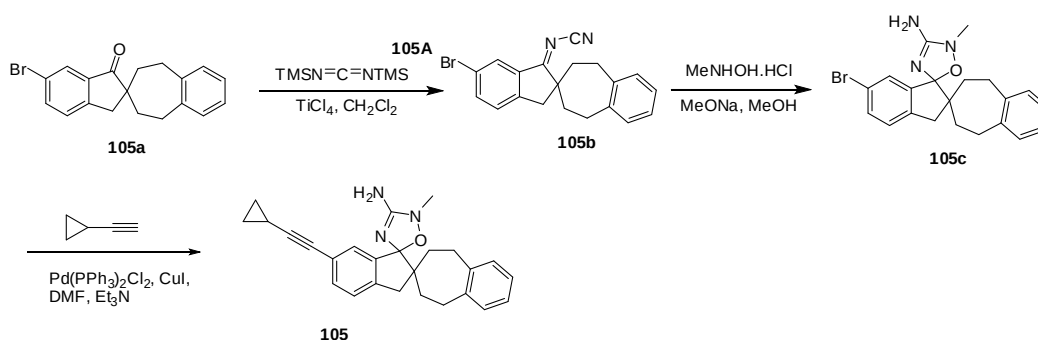
Exemplo 70 Síntese de composto 104



[00582] Uma solução contendo composto 104a (50 mg, 0,12 mmol) e 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano (153 mg, 1,2 mmol) em dioxano (3 mL), e Cs₂CO₃ aquoso (2 M, 0,85 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, PdCl₂(PPh₃)₂ (8,5 mg) foi adicionado. Um frasconete reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 min. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada atra-

vés de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH, 10:1) e HPLC para fornecer o composto 104 (1,5 mg, 4% de rendimento) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,016 min e 1,066 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,46 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,94-2,99 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 2H); 2,28-2,31 (m, 3H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,56-1,70 (m, 1H); 1,19-1,60 (m, 1H).

Exemplo 71 Síntese de composto 105



Etapa 1: Preparação de composto 105b

[00583] A uma solução de composto 105a (200 mg, 0,58 mmol) em CH_2Cl_2 anidroso (14 mL) foi adicionado TiCl_4 (1 M em CH_2Cl_2 , 2,36 mL, 2,36 mmol) em temperatura ambiente. Após ser agitado em micro-ondas a 50 °C durante 15 min., bis(trimetilsilil)carbodiimida (236 mg, 1,28 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em micro-ondas a 60 °C durante mais 22 min. TLC mostrou que a reação estava concluída, e a mistura foi vertida em água gelada (20 mL), e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 105b (200 mg, 93% de rendimento) como um sólido amarelo.

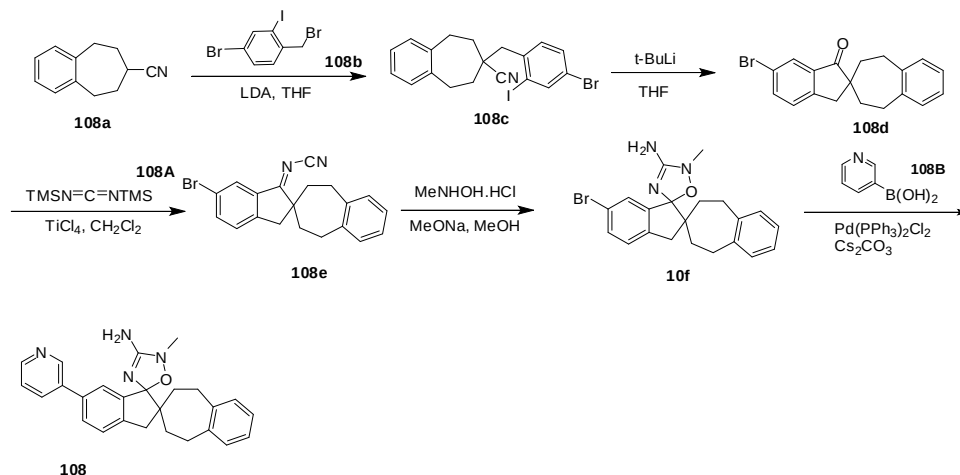
Etapa 2: Preparação de Composto 105c

[00584] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (92 mg, 1,08 mmol) em MeOH anidroso (28 mL) foi adicionada uma solu-

ção de NaOMe (10 % em peso, 0,56 mL, 0,972 mmol) em metanol seguida por composto 105b (400 mg, 1,08 mmol). Após ser agitado em temperatura ambiente durante 50 min., o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL). A mistura foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (CH₂Cl₂: MeOH, 10:1) para fornecer o composto 105c (80 mg, 18% de rendimento) como um sólido amarelo.

Etapa 3: Preparação de Composto 105

[00585] A uma solução agitada de composto 105c (30 mg, 0,073 mmol) e CuI (10 mg, 0,05) em Et₃N anidro (0,5 mL) e DMF (2 mL) foram adicionados ciclopropano acetileno (0,5 mL) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0,011 mmol) sob a atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 55 °C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até a secar. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e em seguida filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH, 10:1) e HPLC preparativa (básica) em sequência para fornecer o composto 105 (3,5 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,075 min e 1,142 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,16 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (t, J = 26,4 Hz, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,73 (m, 1H).

Exemplo 72. Síntese de Composto 106**Etapa 1: Preparação de composto 108c**

[00586] A uma solução de LDA (23,4 mL, 42,1mmols, 1,8 M em THF) em THF (150 mL) foi adicionada lentamente uma solução de composto 108a (3,6 g, 21,05 mmols) em THF (77 mL) a -60 °C sob a atmosfera de N₂. Após ser agitada a -60 °C durante 1 hora, uma solução de composto 108b (7,05 g, 18,9 mmols)) em THF (23mL) foi adicionada lentamente à solução acima. A mistura resultante foi agitada a -60 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada com água (15 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida até a secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (petróleo: acetato de etila, 10:1) para fornecer o composto 108c (2,5 g, 26% de rendimento) como um sólido amarelo.

Etapa 2: Preparação de composto 108d

[00587] Um frasco de fundo redondo de 100 mL secado por chama foi carregado com o composto 108c (2,11 g, 4,5 mmols) e THF anidroso (80 mL) sob atmosfera de N₂. A solução resultante foi agitada e resfriada para -70°C, e t-BuLi (1,3 M, em hexano 6,95 mL, 9 mmols, 2 eq.) foi adicionado gota a gota. Vermelho escuro foi observado durante a adição. A reação foi agitada mais 1 h após a adição. A reação foi sa-

ciada com MeOH (0,4 mL), e seguida por solução de HCl aquosa (2 M, 8 mL). A solução resultante foi concentrada para remover solvente orgânico. O resíduo foi agitado em solução a 0,5 M de HCl aquoso (40 mL). A suspensão foi aquecida até o refluxo (banho de óleo 105 °C). A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. A massa foi lavada com H₂O. O sólido amarelo claro foi coletado e coevaporado com MeOH duas vezes para remover água para fornecer produto bruto, que foi purificado por cromatografia para fornecer o composto 108d (450 mg, 35% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,80-8,01 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,00-7,18 (m, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,81 (brs, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H).

Etapas 3: Preparação de composto 108e

[00588] A uma solução de composto 108d (100 mg, 0,29 mmol) em CH₂Cl₂ (7 mL) foi adicionado TiCl₄ (1,0 M em CH₂Cl₂, 1,18 mL, 1,18 mmol). Após ser agitado a 50 °C durante 15 minutos em micro-onda, bis-trimetilsililcarbodiimida (0,143mL, 0,638 mmol) foi adicionado à solução acima. A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 22 min em micro-onda. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi vertida em água gelada (20 mL). A solução foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para composto bruto 108e (100 mg, 93% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

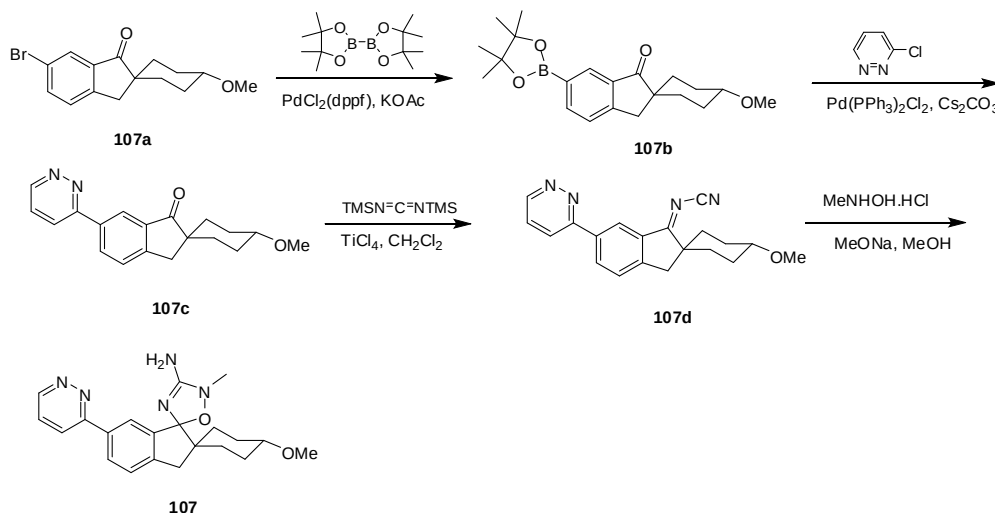
Etapas 4: Preparação de composto 108f

[00589] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (46 mg, 0,55 mmol) em MeOH anidro (14 mL) foi adicionada uma solução de NaOMe (10 % em peso, 0,280 mL, 0,5 mmol) em metanol seguida por composto 108e (200 mg, 0,55 mmol). Após adição, a mistura reacional

foi agitada durante 30 min, e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL). A mistura foi filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia para fornecer o composto 108f (50 mg, 22% de rendimento) como um sólido amarelo.

Etapa 5: Preparação de Composto 108

[00590] Uma solução contendo composto 108f (25 mg, 0,061 mmol) e composto 108B (11,2 mg, 0,091 mmol) em dioxano (1,5 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 0,43 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,3 mg) foi adicionado. Um frasconete reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 min. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa e HPLC para fornecer o composto 108 (1,5 mg, 6% de rendimento) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,943 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 8,40-8,68 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,92-2,95 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 1H), 1,46-1,50 (m, 2H).

Exemplo 73. Síntese de Composto 107**Etapa 1: Preparação de Composto 107b**

[00591] A uma solução de composto 107a (500 mg, 1,61 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL), foram adicionados KOAc (0,46 g, 4,69 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,77 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (150 mg, 0,18 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 100 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora, LCMS mostrou a consumação completa de composto 107a. Água (5 mL) foi adicionada à mistura, e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e em seguida foi lavado com EtOAc (10 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 107b (284 mg, 50%) como um sólido preto, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

Etapa 2: Preparação de Composto 107c

[00592] A uma solução de composto 107b (400 mg, 1,1 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados 3-cloropiridazina (193 mg, 1,65 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 8 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7,4 mg, 0,011 mmol) sob

nitrogênio, a mistura foi agitada a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. Água (5 mL) foi adicionada à mistura, e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e em seguida foi lavado com EtOAc (10 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 1: 1 para fornecer o composto 109c (100 mg, 29%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H) 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). 1,41-1,21 (m, 2H).

Etapa 3: Preparação de Composto 107d

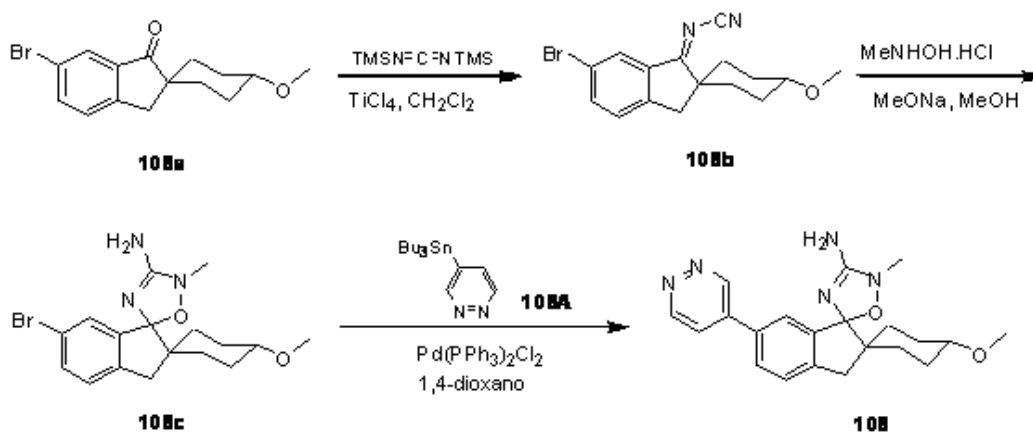
[00593] A uma solução de composto 107c (80 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ anidroso (2 mL) foi adicionado TiCl₄ (2,5 mL) sob N₂, a mistura foi agitada a 50 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, em seguida bistrimetilsililcarbodiimida (105,3 mg, 0,56 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. TLC (hexano: EtOAc = 3: 1) mostrou a consumação completa de composto 107c. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 107d (82 mg, bruto 95%) como um sólido amarelo que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

Etapa 4: Preparação de composto 107

[00594] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (12,6 mg, 0,15mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado MeONa (81 mg, 0,15 mmol, 10 % em peso em MeOH), seguido por composto 109d (50 mg, 0,15 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10

min, LCMS mostrou a consumação completa de composto 107d. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguido por HPLC preparativa para produzir o composto 107 (5,6 mg, 10% durante 2 Etapas) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,75 (m, 1H) 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 2H). LCMS: 663-148-1, $t_R = 0,810$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 74 Síntese de Composto 108



Etapa 1: Preparação de composto 108b

[00595] A uma solução de composto 108a (2 g, 6,5 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (70 mL) foi adicionado TiCl_4 (1 M em CH_2Cl_2 , 14,3 mL, 14,3 mols). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora sob nitrogênio, bis-trimetilsililcarbodiimida (2,47 g, 3,0 mL, 13,3 mmols) foi adicionado. Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi vertida em água gelada (100 g) e agitada 30 min. A fase aquosa separada foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL),

secadas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto 108b (2,3 g, bruto, 100%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

Etapa 2: Preparação de composto 108c

[00596] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (0,546 g, 6,5 mmols) em MeOH anidro (300 mL) foi adicionado NaOMe (10 % em peso em MeOH, 3,16 g, 5,85 mmols), seguido por composto 108b (2,15 g, 6,5 mmols). Após agitação em temperatura ambiente durante 40 min, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL). A mistura foi filtrada e o solvente foi removido para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1 a 5:1) para fornecer o composto 108c (1,7 g, 69%) como um sólido branco.

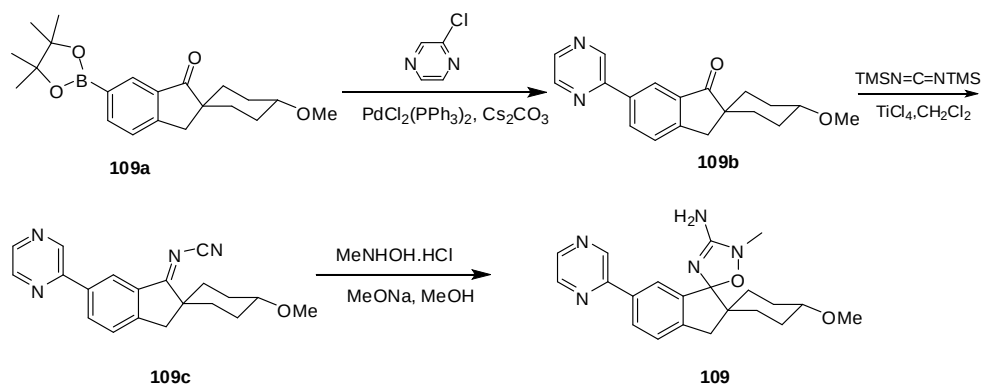
Etapa 3: Preparação de Composto 108

[00597] Uma solução contendo composto 108A (97 mg, 0,26 mmol) e composto 108c (40 mg, 0,105 mmol) em 1, 4-dioxano (3 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) e HPLC preparativa para produzir produto composto 108 (7,3 mg, 18%) como um sólido branco.

[00598] LC-MS t_R = 0,843 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00599] ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 9,55-9,68 (d, $J = 50,8$ Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 7,96-8,07 (m, 2H), 7,58-7,61 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,35-3,42 (m, 7H), 3,03-3,17 (q, 2H), 2,01-2,22 (m, 2H), 1,65-1,84 (m, 2H), 1,33-1,64 (m, 4H).

Exemplo 75. Síntese de Composto 109



Etapas 1: Preparação de Composto 109b

[00600] A uma solução de composto 109a (400 mg, 1,1 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados 2-cloropirazina (135 mg, 1,17 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 8 mL) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,2 mg, 0,0078 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 120°C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. Água (5 mL) foi adicionada à mistura, e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e em seguida foi lavado com EtOAc (10 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 1: 1 para fornecer o composto 109b (100 mg, 41%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 9,10 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).

Etapas 2: Preparação de Composto 109c

[00601] A uma solução de composto 109b (66 mg, 0,21 mmol) em CH_2Cl_2 anidroso (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (2 mL, 1 M em CH_2Cl_2 , 2

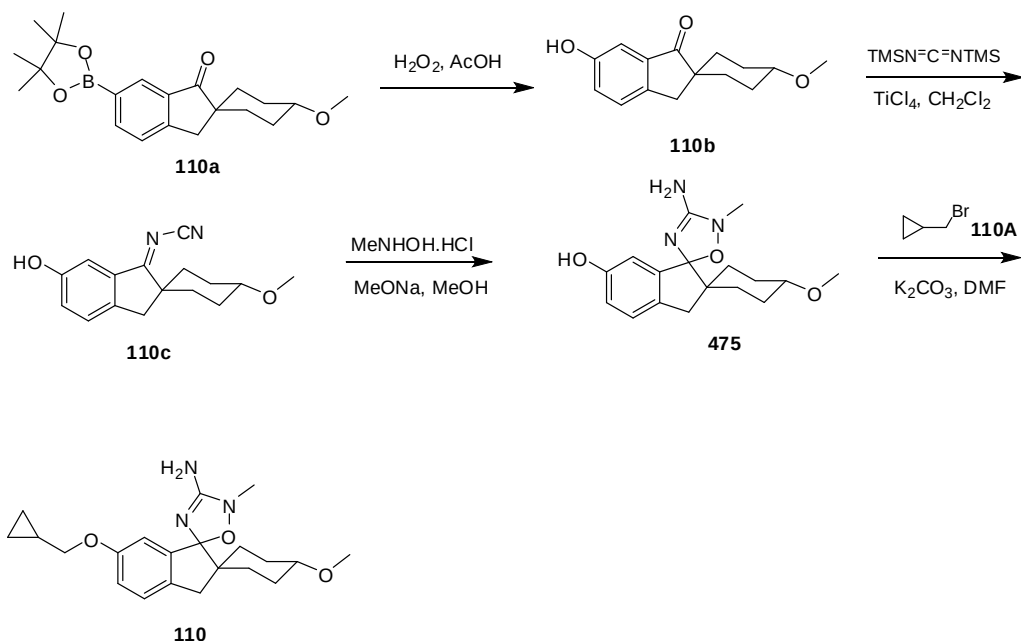
mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 50 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, em seguida bistrimetilsililcarbodiimida (87,6 mg, 0,45 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, TLC (hexano: EtOAc = 1:1) mostrou a consumação completa de composto 109b. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 109c (47 mg, 66%) como um sólido amarelo que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

Etapa 3: Preparação de Composto 109

[00602] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (11,8 mg, 0,14 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado MeONa (76,4mg, 0,14 mmol, 10 peso % em MeOH), seguido por composto 111c (47 mg, 0,14 mmol), a mistura foi agitada durante 10 minutos. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguida por HPLC preparativa para produzir o composto 109 (1,2 mg, 2,2%) como um sólido branco.

[00603] ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,37 (m, 2H).

[00604] LCMS: t_R = 0,855 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380,1 [M+H]⁺.

Exemplo 76. Síntese de Composto 110**Etapa 1: Preparação de Composto 110b**

[00605] A uma solução de composto 110a (150 mg, 0,42 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados HOAc (0,2 mL) e H_2O_2 (1 mL) sob nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com solução de NaHSO_3 (10 mL), e em seguida foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (100: 10~30: 10) para fornecer o composto 110b (100 mg, 97%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 7,31 (s, 1H), 6,91-7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,41-1,65 (m, 2H), 1,20-1,41 (m, 2H).

Etapa 2: Preparação de Composto 110c

[00606] A uma solução de composto 110b (100 mg, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (1,2 mL, 1,0 M em CH_2Cl_2 , 1,2 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 50 °C em um reator

de micro-ondas CEM durante 15 min, em seguida bistrimetilsililcarbodiimida (187,8 mg, 1,01 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, análise de TLC (hexano: EtOAc = 1:1) mostrou a consumação completa de composto 110b. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 110c (85 mg, 77%) como um sólido amarelo que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

Etapa 3: Preparação de Composto 475

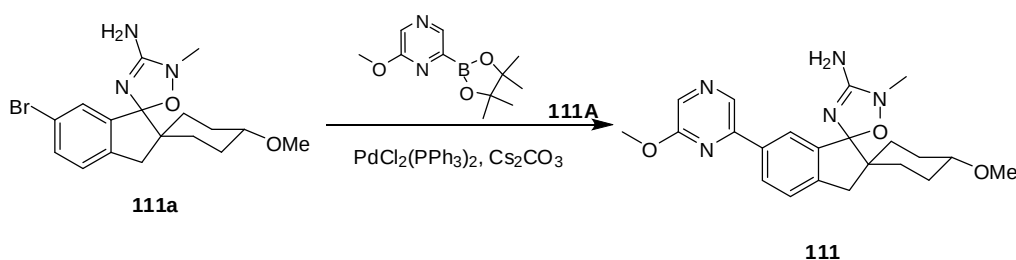
[00607] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (26,4 mg, 0,31 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado MeONa (169 mg, 0,31 mmol, 10 % em peso em MeOH), seguido por composto 110c (85 mg, 0,31 mmol), a mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, análise de TLC (diclorometano: metanol = 10: 1) mostrou a consumação completa de composto 110c. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 para produzir o composto 475 (50 mg, 51%) como um sólido branco.

Etapa 4: Preparação de Composto 110

[00608] A uma solução de composto 475 (21 mg, 0,066 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados K₂CO₃ (36,5 mg, 0,26 mmol), e composto 110A (17,8 mg, 0,132 mmol), a mistura foi agitada a 50 °C durante 3 horas, LCMS mostrou a consumação completa de composto 475. A reação foi adicionada com H₂O (5 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1

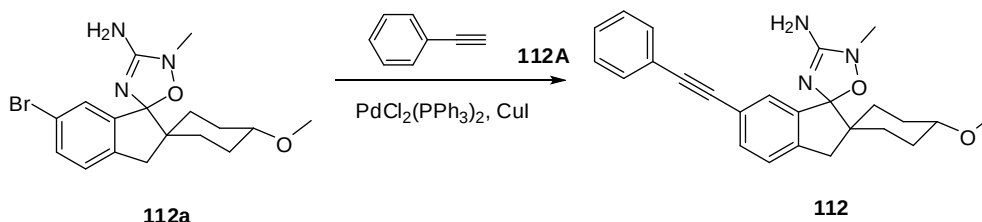
seguida por HPLC preparativa para produzir o composto 110 (1,7 mg, 5%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 6,93 (s, 1H), 6,71-6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,39-1,56 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 2H), 0,47-0,53 (m, 2H), 0,23-0,43 (m, 2H). LCMS: t_R = 0,967 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 77. Síntese de Composto 111



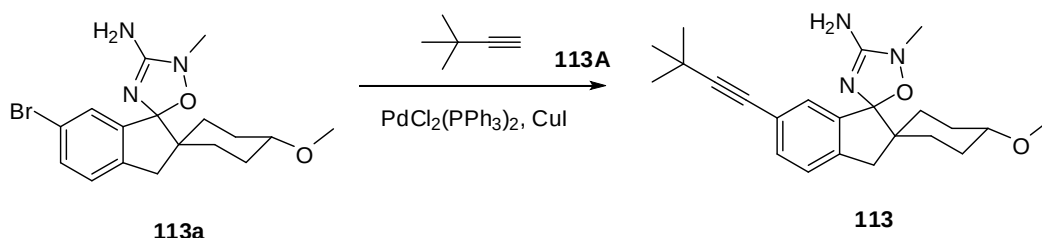
[00609] Uma mistura de composto 111a (30 mg, 0,0792 mmol), composto 111A (28 mg, 0,1196 mmol), Cs_2CO_3 (0,567 mL, 1,134 mmol, 2 M em água) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg) em 1,4-dioxano (2,0 mL) foi irradiada em micro-ondas a 120 °C durante 15 minutos sob nitrogênio. A mistura foi concentrada para fornecer o composto bruto 111, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 111 (1,8 mg, 5%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 0,953 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz TMS): δ 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10-8,12 (m, 2H), 7,38-7,67 (m, 1H), 3,08-4,92 (m, 3H), 3,31-3,32 (m, 6H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 2H), 1,91-2,22 (m, 2H), 1,61-1,85 (m, 2H), 1,22-1,48 (m, 4H).

Exemplo 78. Síntese de Composto 112



[00610] Composto 112a (50 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em Et₃N (5 mL) e Et₂NH (1 mL), a mistura resultante foi desgaseificada e purgada com N₂ três vezes. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) e Cul (4 mg) foram adicionados sob atmosfera de N₂ e o sistema foi desgaseificado novamente. Etilbenzeno (0,3 mL, excesso) foi adicionado por seringa. O sistema foi desgaseificado mais uma vez. A reação foi aquecida para 75~85 °C durante 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída; o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido por CH₂Cl₂ (10 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) e RP-HPLC (básica) forneceu composto 112 (4,6 mg, 9%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,168 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 402,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,51-7,53 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 7,37-7,45 (m, J = 8,0 Hz, 5H), 7,24-7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,83-2,94 (q, 2H), 2,02-2,08 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,68-1,71 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,56-1,63 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 1,18-1,48 (m, 3H).

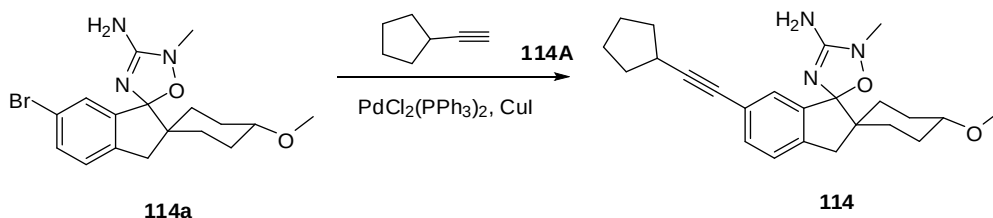
Exemplo 79. Síntese de Composto 113



[00611] O composto 113a (50 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em Et₃N (106 mg, 1,05 mmol l) e DMF (4 mL), a mistura resultante foi desgaseificada e purgada com N₂ três vezes. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) e Cul (4 mg) foram adicionados sob a atmosfera de N₂ e o sistema foi desgaseificado novamente. 3,3-Dimetilbut-1-ino (0,5 mL, excesso) foi adicionado por seringa. O sistema foi desgaseificado mais uma vez. A rea-

ção foi aquecida para 90~100 °C durante 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (10 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) e pre-HPLC (básica) forneceu composto 113 (6,7 mg, 13%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,184 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 382,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,10-7,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03-7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,67-2,77 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 3H), 1,54-1,57 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 1,25 (s, 9H).

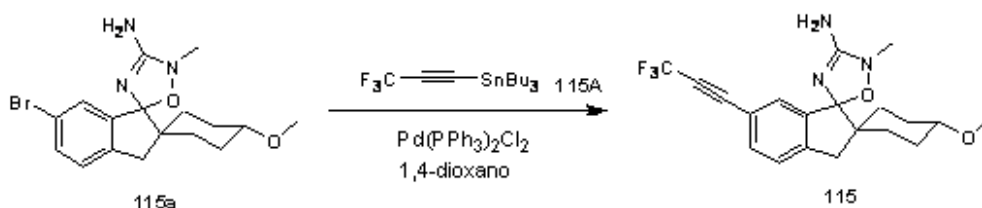
Exemplo 80. Síntese de composto 114



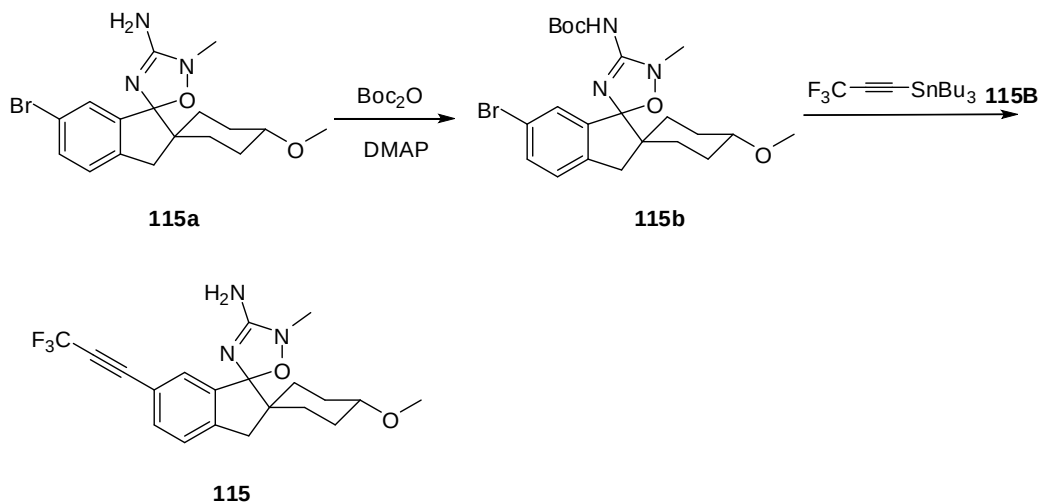
[00612] O composto do título foi sintetizado como descrito no exemplo 77, composto 114 em 7% de rendimento iniciando de composto 114a e etinilciclopentano. LC-MS t_R = 1,078 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,20-7,24 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12-7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,13-3,20 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,80-2,83 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 4H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 5H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,24-1,43 (m, 3H).

Exemplo 81. Síntese de Composto 115

Método 1



Método 2



Método 1

[00613] Uma solução contendo composto 115A (126 mg, 0,33 mmol) e composto 115a (50 mg, 0,13 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado em um reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) e HPLC preparativa (básica) para produzir produto composto 115 (3 mg, 6%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,140 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ

7,42-7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22-7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,75-2,85 (q, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,43-1,59 (m, 3H), 1,16-1,36 (m, 3H).

Método 2 Etapa 1: Preparação de Composto 115b

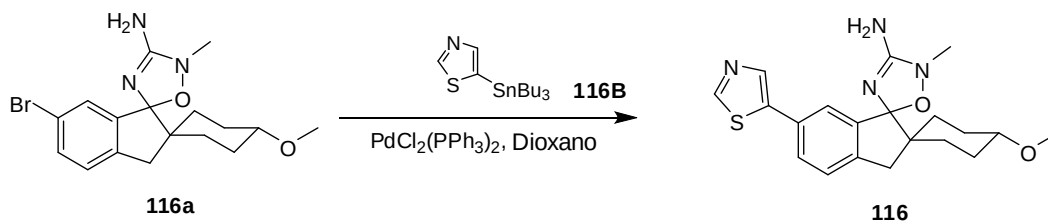
[00614] Composto 115a (280 mg, 0,74 mmol) e $(\text{Boc})_2\text{O}$ (241 mg, 1,1 mmol) foram dissolvidos em THF (8 mL), a esta solução foram adicionados DMAP (135 mg, 1,1 mmol) e Et_3N (0,2 mL, 1,47 mmol), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) para fornecer 115b (300 mg, 85%) como um sólido branco.

Método 2 Etapa 2: Preparação de Composto 115

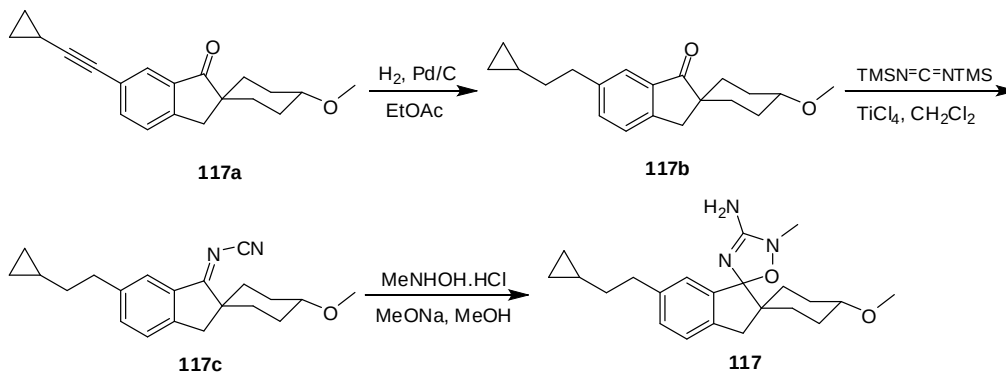
[00615] Uma solução contendo composto 115B (120 mg, 0,312 mmol) e composto 115b (100 mg, 0,208 mmol) em tolueno (5 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7 mg, 0,010 mmol) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) e HPLC preparativa (básica) para produzir produto composto 115 (9,3 mg, 6%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,011$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,41-7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22-7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,75-2,85 (q,

2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,42-1,56 (m, 3H), 1,17-1,34 (m, 3H).

Exemplo 82. Síntese de Composto 116



[00616] Uma solução contendo composto 116B (124 mg, 0,33 mmol) e composto 116a (50 mg, 0,13 mmol) em 1,4-dioxano anidroso (10 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) e HPLC preparativa (básica) para produzir produto composto 116 (2,2 mg, 4,3%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,996 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49-7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,21-1,47 (m, 6H).

Exemplo 83. Síntese de Composto 117**Procedimento para a Preparação de Composto 117b**

[00617] A uma solução de composto 117a (0,15 g, 0,51 mmol) em EtOAc (10 mL) foi adicionado Pd/C (15 mg, 10 % em peso). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (30 Psi) durante 1 hora, LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 117b (0,14 g, 92% de rendimento bruto) como um óleo vermelho, que foi usado para a próxima etapa diretamente sem purificação.

Procedimento para a Preparação de Composto 117c

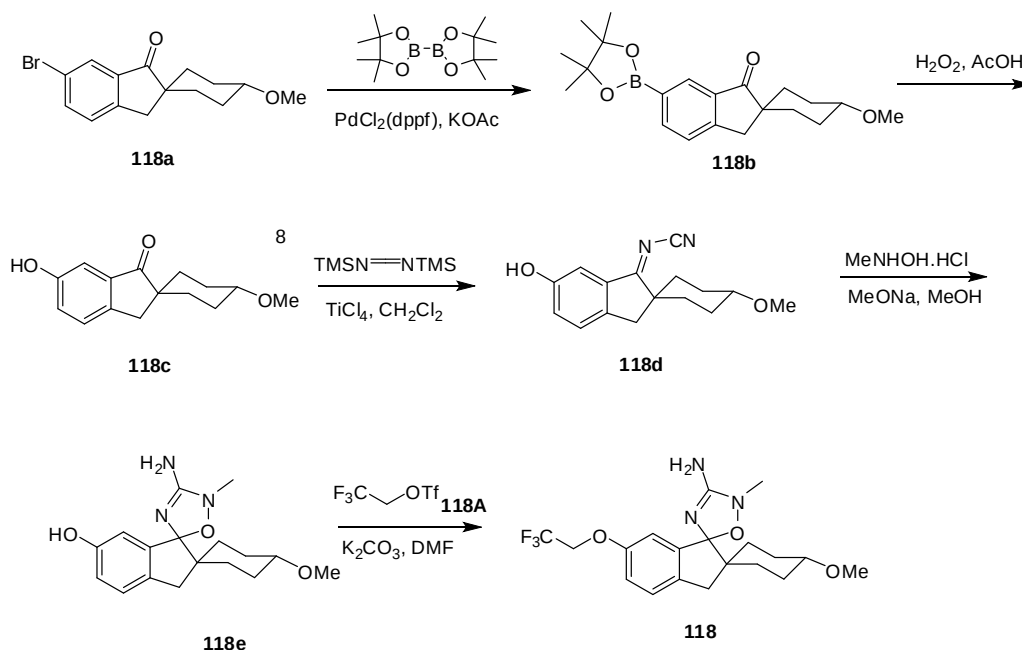
[00618] A uma solução de composto 117b (50 mg, 0,167 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (4 mL) foi adicionado TiCl₄ (1 M em CH₂Cl₂, 0,4 mL, 0,4 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h sob a atmosfera de nitrogênio, e em seguida bis-trimetilsililcarbodiimida (64 mg/ 0,076 mL, 0,34 mmol) foi adicionado. Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi vertida em água gelada (10 g) e agitada durante 30 minutos. A fase aquosa separada foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto 117c (54 mg, 100% de rendimento bruto) como um sólido branco, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem

purificação.

Procedimento para a Preparação de Composto 117

[00619] A uma solução de sal de HCl de metil-hidroxilamina (14 mg, 0,167 mmol) em MeOH anidro (5 mL) foi adicionado NaOMe (10 % em peso em MeOH, 0,08 g, 0,15 mmol), seguido por composto 117c (54 mg, 0,17 mmol). Após agitar durante 40 min, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 117 (4,8 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,109 min e 1,175 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 370,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,48-7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1,4H), 7,38 (s, 0,6H), 7,18-7,27 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 2H), 1,30-1,51 (m, 5H), 0,60-0,68 (m, 1H), 0,37-0,42 (m, 2H), 0,02-0,03 (m, 2H).

Exemplo 84. Síntese de Composto 118



Procedimento para a Preparação de Composto 118b

[00620] A uma solução de composto 118a (500 mg, 1,61 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL), foram adicionados KOAc (0,46 g, 4,69 mmols),

4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,77 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (150 mg, 0,18 mmol) sob a atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 100 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. LCMS mostrou a consumação completa de composto 118a. Água (5 mL) foi adicionada à mistura, e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e em seguida foi lavada com EtOAc (3 x 10 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 118b (284 mg, 50%) como um sólido preto que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (s, 12H).

Procedimento para a Preparação de Composto 118c

[00621] A uma solução de composto 118b (100 mg, 0,28 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados HOAc (0,2 mL) e H_2O_2 (1 mL) sob a atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada pela adição de solução de NaHSO_3 (10 mL), e em seguida foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (100: 10 a 30: 10) para produzir o composto 118c (50 mg, 72%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,20-2,21 (m, 2H), 1,68-1,69 (m, 2H), 1,44-1,65 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 2H).

Procedimento para a Preparação de Composto 118d

[00622] A uma solução de composto 118c (50 mg, 0,20 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (1,2 mL, 1,2 mmol, 1 M em

CH₂Cl₂) sob a atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 50 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, em seguida bis-trimetilsililcarbodiimida (15,1 mg, 0,40 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 118d (40 mg, 73%) como um sólido amarelo que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a Preparação de Composto 118e

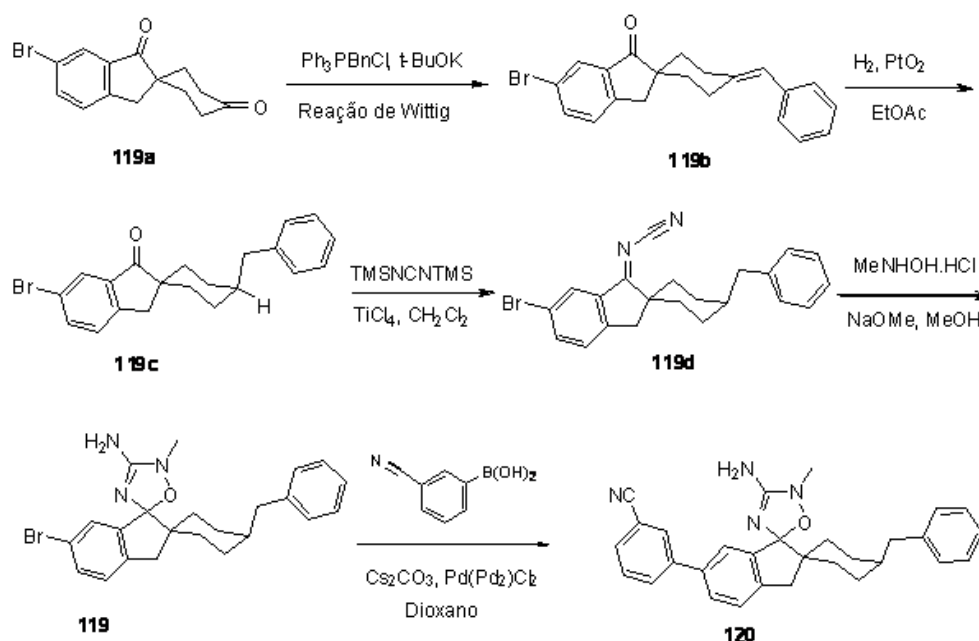
[00623] A uma solução de MeNH.OH.HCl (12,4 mg, 0,14 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado MeONa (80 mg, 0,14 mmol, 10 % em peso em MeOH), seguido por composto 118d (40 mg, 0,14 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, análise de LCMS mostrou a consumação completa de composto 118d. O solvente foi removido por evaporação em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa eluindo com diclorometano: metanol = 10:1 para produzir o composto 118e (10 mg, 22%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 6,99 (s, 1H), 6,80 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,58-1,75(m, 2H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,21-1,41(m, 2H).

Procedimento para a Preparação de composto 118

[00624] A uma solução de composto 118e (10 mg, 0,031 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados K₂CO₃ (8,5 mg, 0,062 mmol) e composto 118A (8,0 mg, 0,034 mmol), a mistura foi agitada a 50 °C durante 3 horas, análise de LCMS mostrou a consumação completa de composto 118e. A reação foi adicionada com H₂O (5 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combina-

das foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguida por RP-HPLC preparativa para produzir o composto 118 (2 mg, 14%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,80-2,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,75-2,80 (d, J = 15,2, Hz, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,36-1,46 (m, 2H). LCMS: t_R = 1,80 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 400,2 [M+H]⁺.

Exemplo 85. Síntese de Composto 119



Procedimento para a Preparação de composto 119b

[00625] A uma solução de terc-butoxido de potássio (0,89 g, 7,7 mmols) em terc-butil álcool (30 mL) foi adicionado cloreto de benzil tri-fenil fosfônio (2,4 g, 6,1 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Composto 1 (1,5 g, 5,1 mmols) foi adicionado sob a atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. Ao resíduo foi adicionado H₂O (100 mL) e em

seguida foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1 a 10: 1 para fornecer o composto 119b (1,0 g, 53%) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 2,83 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 367,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a Preparação de composto 119c

[00626] Uma mistura de composto 119b (1,0 g, 2,7 mmols), acetato de etila (100 mL) e PtO_2 (0,10 g, 0. 44 mmol) foi agitada em temperatura sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 50 mL). O filtrado e as lavagens foram concentrados por evaporação em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1 a 10: 1 para fornecer o composto 119c (0,35 g, 35%) como um sólido branco. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,60-7,70 (m, 2H), 7,30-7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 2,80-2,90 (s, 2H), 2,50-2,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2,46 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 369,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a Preparação de composto 119d

[00627] Um tubo selado foi carregado com o composto 119c (0,15 g, 0,41 mmol), diclorometano anidro (3 mL) e TiCl_4 (0,82 mL, 0,82 mmol, 1 M em CH_2Cl_2). O tubo foi aquecido a 50 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min. Após resfriamento, N,N' -metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsililamina) (0,15 g, 0,82 mmol) foi adicionado. O tubo foi aquecido a 60 °C em um reator CEM durante 15 minutos novamente. Após resfriamento, a mistura foi saciada pela adi-

ção de água gelada (2 mL) cuidadosamente com agitação. Salmoura (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o composto bruto 119d (0,17 g, 106% de rendimento bruto) como um sólido amarelo pálido, que foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

Procedimento para a Preparação de composto 119

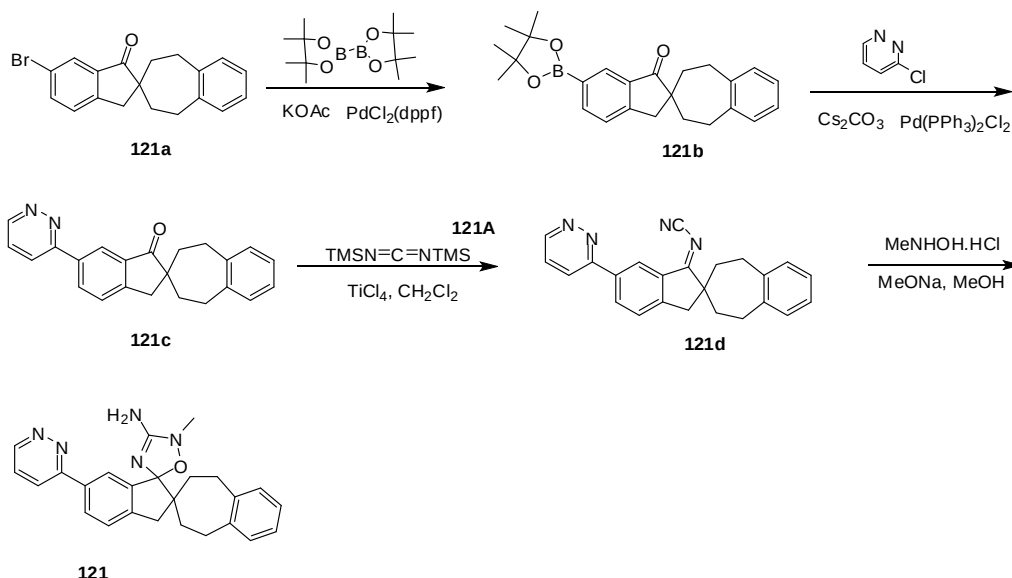
[00628] Uma solução de metanolato de sódio em metanol (0,4 mL, 0,74 mmol, 10% em MeOH) foi adicionada a um frasco que foi carregado com o composto 119d (0,17 g, 0,41 mmol, bruto), metanol anidro (10 mL) e cloridrato de N-metil hidroxilamina (41 mg, 0,49 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. Salmoura (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (continha 10% de metanol) (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 119 (60 mg, 33%) com 99% de pureza com base em LC-MS como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN: (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,35-7,40 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 4H), 3,00-3,10 (s, 3H), 2,70-2,80 (d, $J = 20,8$ Hz, 1H), 2,65-2,70 (d, $J = 20,8$ Hz, 1H), 2,60-2,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H). LC-MS: $t_R = 2,54$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 439,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a Preparação de composto 120

[00629] Uma mistura de composto 119 (30 mg, 0,053 mmol), ácido

3-cianofenilborônico (10 mg, 0,068 mmol), Cs_2CO_3 (0,2 mL, 0,40 mmol, 2M em água) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 mg, 0,0014 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) foi agitada a 80 °C durante 3 h sob a atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, salmoura (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo, o produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2:1 e em seguida por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 120 (10,2 mg, 42%) com 99% de pureza com base em LC-MS como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN: (CD_3OD 300 MHz): δ 7,90-8,00 (m, 2H), 7,50-7,75 (m, 4H), 7,10-7,45 (m, 6H), 3,05-3,10 (s, 3H), 2,84-2,90 (d, $J = 20,8$ Hz, 1H), 2,65-2,82 (d, $J = 20,8$ Hz, 1H), 2,60-2,70 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H). LC-MS: $t_R = 2,53$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 86. Síntese de Composto 121



Procedimento para a Preparação de composto 121b

[00630] A mistura de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (54 mg), composto 121a (200 mg,

0,588 mmol), bispinacolatodiboro (164,3 mg, 0,647 mmol) e KOAc (167,1 mg, 1,71 mmol) em dioxano (3,5 mL) foi colocada em reator de micro-ondas CEM e irradiada a 100 °C durante 1 hora sob nitrogênio. A solução foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila, 10:1) para fornecer o composto 121b (120 mg, 53%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,64-7,97 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 3,6$ Hz, 4H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,93-2,99 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,79-1,87 (m, 4H), 1,55-1,61 (m, 2H); 1,17-1,23 (m, 12H).

Procedimento para a Preparação de composto 121c

[00631] Uma solução contendo composto 121b (60 mg, 0,155 mmol), 3-cloro-piridazina (27 mg, 0,233 mmol) em dioxano (4 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 1,1 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg) foi adicionado. Um frasco-nete reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 min. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (acídica) para produzir o composto 121c (15 mg, 29%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 121d

[00632] A uma solução de composto 121c (15 mg, 0,044 mmol) em CH_2Cl_2 anidroso (1 mL) foi adicionada uma solução de TiCl_4 em CH_2Cl_2 (1 M, 0,44 mL, 0,44 mmol) em temperatura ambiente. A mistura colocada em reator de micro-ondas CEM e irradiada a 50 °C durante 15 min, bistrimetilsililcarbodiimida (18 mg, 0,10 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi irradiada em micro-ondas a 60 °C durante 15 minutos e 70 °C durante 1 hora. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água gelada (2 mL), e extraída

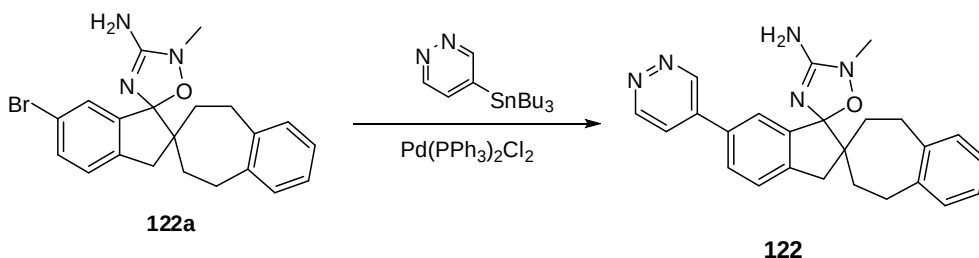
com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas para fornecer o composto 121d (20 mg, 100%) como um sólido amarelo, que foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Procedimento para a Preparação de Composto 121

[00633] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (4,6 mg, 0,055 mmol) em MeOH anidro (1,5 mL) foram adicionados NaOMe (10 % em peso em MeOH, 0,028 mL, 0,05 mmol), e composto 121d (20 mg, 0,055 mmol). Após ser agitado em temperatura ambiente durante 30 min, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL). A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 121 (1,7 mg, 8%) como um sólido branco.

[00634] LC-MS t_R = 1,086 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,02 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 4H), 3,03-3,11 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 2H).

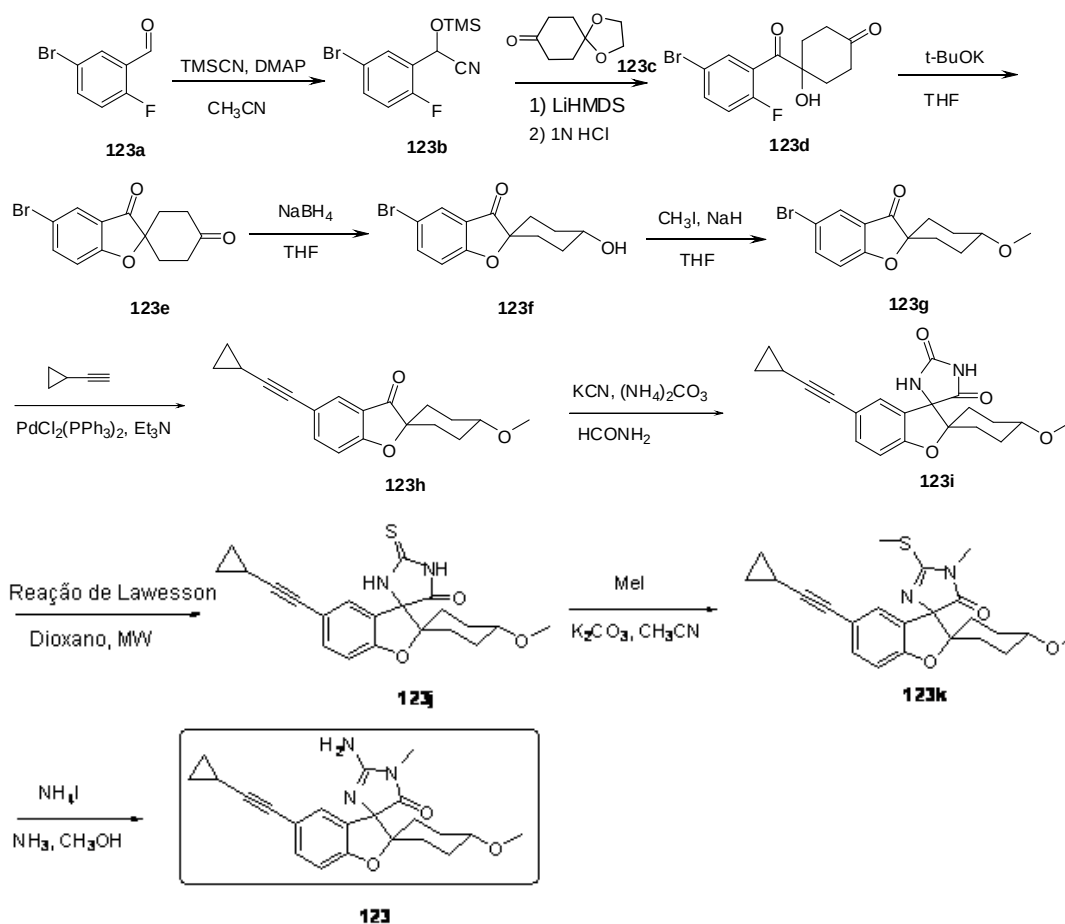
Exemplo 87. Síntese de Composto 122



[00635] Uma solução contendo 4-tributylestananil-piridazina (78 mg, 0,213 mmol) e composto 1 (35 mg, 0,085 mmol) em dioxano (2 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,1 mg) foi adicionado. Um frascote reacional foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C

durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (20 mL) e CsF aquoso (4 M, 20 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (básica) para produzir composto 122 (3,4 mg, 10%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,009 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 412 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 9,54-9,63 (m, 1H), 9,27-9,32 (m, 1H), 7,95-8,11 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 4H), 3,27(s, 3H), 3,12-3,25 (m, 3H), 2,72-3,06 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 1H), 1,58-1,74 (m, 3H).

Exemplo 88. Síntese de Composto 123



Procedimento para a Preparação de composto 123b

[00636] Um frasco foi carregado com o composto 123a (30 g, 147,7 mmols), CH₃CN (250 mL), TMSCN (18 g, 181,5 mmols) e DMAP (0,20 g, 1,7 mmol) sucessivamente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo (menor do que 25 °C) para fornecer o composto bruto 123b (48,5 g, 101% de rendimento bruto) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00637] Procedimento para a Preparação de composto 123d

[00638] A uma solução de composto 123b (23,7 g, 78,48 mmol) em THF anidroso (150 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M em THF, 86,3 mL, 86,3 mmol) gota a gota por meio de um funil de adição a -78 °C sob a atmosfera de nitrogênio. Após 1,5 h, uma solução de composto 123c (13,5 g, 86,3 mmol) em THF anidroso foi adicionada gota a gota por meio de um funil de adição a -78 °C sob a atmosfera de nitrogênio. Após adição, a mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 3 horas. HCl a 1 N (200 mL) foi adicionado por meio de um funil de adição a -78 °C cuidadosamente. Após isso, a mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente e mantida nesta temperatura durante a noite. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 200 mL), secadas sobre Na₂SO₄, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo: EtOAc = 50: 1 a 3: 1) para fornecer o composto puro 123d (7,8 g, 31,6%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 7,55-7,65 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H).

Procedimento para a Preparação de composto 123e

[00639] Uma suspensão de composto 123d (14,5 g, 46 mmol) e t-BuOK (5,6 mg, 50 mmol) em THF (150 mL) foi aquecida a 70 °C durante 30 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi dividida

entre EtOAc (150 mL) e água (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila de 50: 1 a 20: 1) para produzir o composto 123e (2,5 g, 20%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 123f

[00640] A uma mistura de composto 123e (2,5 g, 8,47 mmols) em THF (70 mL) foi adicionado NaBH_4 (0,35 g, 9,3 mmols) a -78°C sob a atmosfera de nitrogênio. A mistura mantida agitando a -78°C durante 15 min. A mistura foi saciada pela adição de MeOH (1 mL). O solvente foi removido para produzir composto bruto 123f (2,5 g, 100% de rendimento bruto) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a próxima etapa.

Procedimento para a Preparação de composto 123g

[00641] A um frasco de fundo redondo foram adicionados composto 123f (2,5 g, 8,4 mmols) e NaH (0,40 g, 16,5 mmols) em THF (70 mL) a 0°C , e em seguida CH_3I (2,4 g, 6,5 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 60°C e agitada durante 5 h. A mistura foi resfriada para 0°C e saciada pela adição de água (1 mL). A mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 30: 1) para produzir o composto 123g (1,6 g, 62%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 123h

[00642] Um frasco de fundo redondo de três gargalos secado ao forno equipado com um condensador foi carregado com o composto 123f (1,45 g, 4,7 mmols), Et_3N (30 mL) e Et_2NH (30 mL) sob a atmosfera de nitrogênio. A esta solução foram adicionados CuI (35 mg, 0,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 0,07 mmol) sob a atmosfera de nitrogênio. O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida ciclopropil

acetileno (5 mL, excess) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60 °C durante 15 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi separado entre EtOAc (50 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 50: 1 a 20: 1) para produzir o composto 123h (630 mg, 40% de pureza) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 123i

[00643] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 123h (300 mg, 1 mmol), KCN (130 mg, 2 mmols), (NH₄)₂CO₃ (700 mg, 7 mmol) e formamida (20 mL). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida sobre gelo. Após acidificação com HCl concentrado (20 mL), a mistura foi filtrada para coletar o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavado com água (2 x 150 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 123i (170 mg, 35%) como um sólido cinza, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

Procedimento para a Preparação de composto 123j

[00644] Uma suspensão de composto 123i (50 mg, 0,14 mmol) e reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) em tolueno anidro (60 mL) foi aquecido a 120 °C durante uma hora em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 123j (22 mg, 40%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 123k

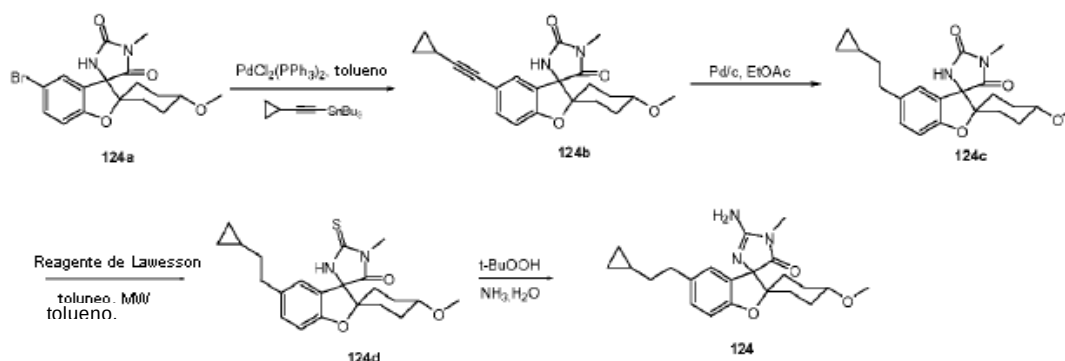
[00645] A uma solução de composto 123j (22 mg, 0,058 mmol) em

DMF (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (15 mg, 0,1 mmol). Após agitar durante 5 minutos, MeI (10 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 30 °C durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 123k (10 mg, 40%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 123

[00646] Uma solução de composto 123k (10 mg, 0,024 mmol), NH_4I (75 mg, 0,66 mmol) em uma solução de NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 2 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 123 (0,9 mg, 10%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,35-7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88-6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,24-2,27 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 3H), 1,51-1,68 (m, 4H), 1,42-1,46 (m, 1H), 0,86-0,87 (m, 2H), 0,68-0,69 (m, 2H). LCMS: t_R = 1,62 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 89. Síntese de Composto 124



Procedimento para a Preparação do composto 124b

[00647] Uma suspensão de composto 124a (250 mg, 0,6 mmol), tributil-ciclopropiletinil-estano (1,3 g, 3 mmols) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (40 mg, 0,06 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi aquecida a 130 °C du-

rante 30 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 124b (99 mg, 40%) como um óleo amarelo.

Procedimento para a Preparação do composto 124c

[00648] Uma solução de composto 124b (95 mg, 0,25 mmol) e Pd/C (10 mg) em EtOAc (10 mL) foi agitada a 25 °C sob atmosfera de H₂ (10 psi) durante 5 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 124c (77 mg, 80%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação do composto 124d

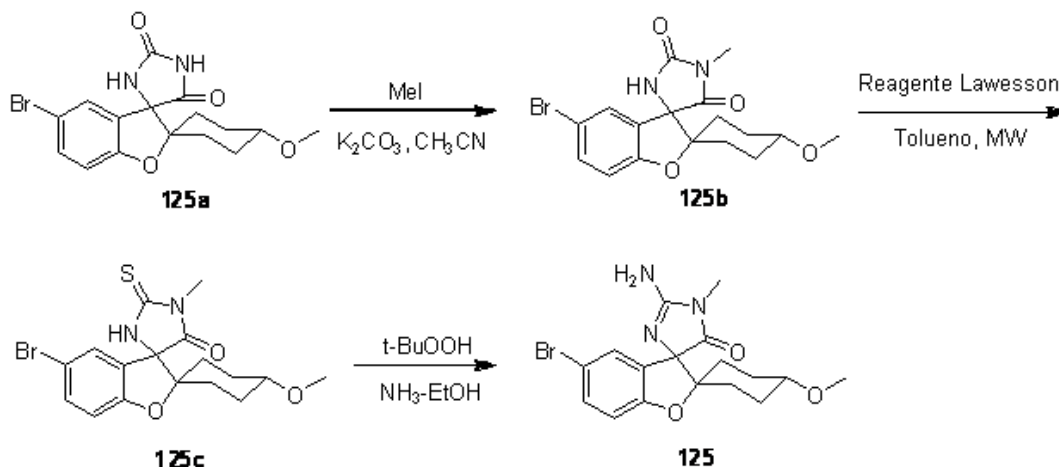
[00649] Uma suspensão de composto 124c (30 mg, 0,078 mmol) e reagente de Lawesson (30 mg, 0,085 mmol) em tolueno anidro (1 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 30 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 124d (16 mg, 50%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 124

[00650] Uma solução de composto 124d (16 mg, 0,04 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), NH₃.H₂O (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 25 °C durante 10 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 124 (9 mg, 60%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,15-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,10 (s, 1H), 6,80-6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,15-3,20 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 3H), 0,60-0,70 (m, 1H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,05-0,10 (m, 2H). LCMS: t_R = 1,86 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI)

$m/z = 384,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 90. Síntese de Composto 125



Procedimento para a Preparação de Composto 125b

[00651] A uma solução de composto 125a (190 mg, 0,5 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) e MeI (73,5 mg, 0,5 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. H_2O (10 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 125b (170 mg, 86%) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: $t_R = 1,215$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 397$ $[M+H]^+$.

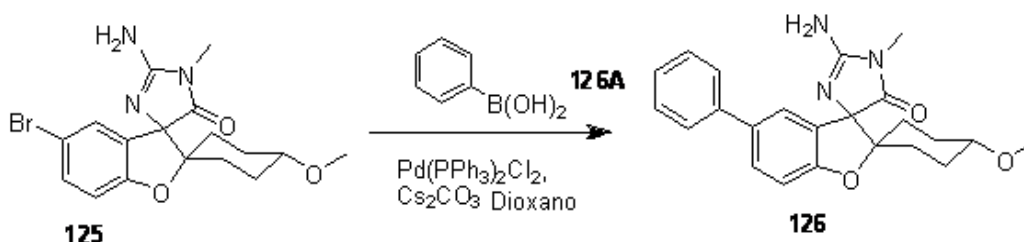
Procedimento para a Preparação de Composto 125c

[00652] A uma solução de composto 125b (170 mg, 0,43 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (173,8 mg, 0,43 mmol) sob N_2 , a mistura foi agitada a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min em micro-onda, o solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 125c (110 mg, 62%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,345$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 411$ $[M+H]^+$.

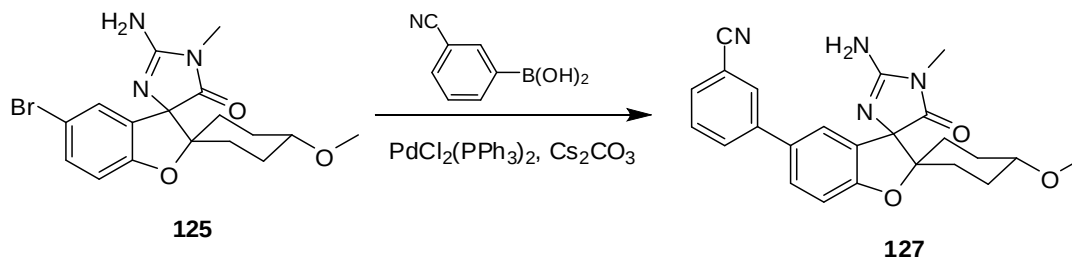
Procedimento para a Preparação de composto 125

[00653] A uma solução de composto 125c (110 mg, 0,26 mmol) em EtOH (10 mL) foram adicionados t-BuOOH (1 mL) e NH₃-H₂O (3 mL) sob N₂, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 para produzir o composto 125 (60 mg, 57%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,018 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 394,0 [M+H]⁺.

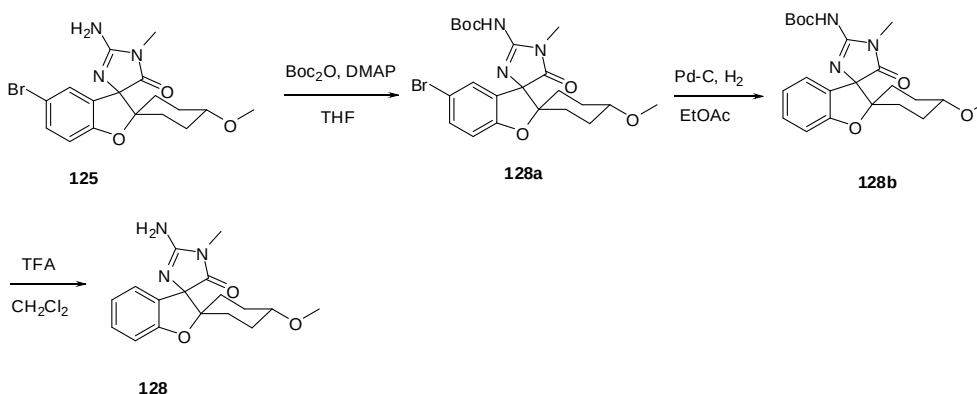
Exemplo 91. Síntese de Composto 126



[00654] A uma solução de composto 125 (20 mg, 0,05 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foram adicionados o composto 126A (11,1 mg, 0,076 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0,2 mL) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 min, LCMS mostrou a consumação completa de composto 125. Água (2 mL) foi adicionada e o precipitado foi filtrado através de uma almofada de celita, e foi lavado com EtOAc (10 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguida por HPLC preparativa para produzir o composto 126 (3,0 mg, 15%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3,40 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,25-3,15 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,29-2,05 (m, 3H), 1,71-1,56 (m, 4H). LCMS: t_R = 1,018 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 394,0 [M+H]⁺.

Exemplo 92. Síntese de Composto 127

[00655] Uma suspensão de composto 125 (10 mg, 0,03 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (7 mg, 0,03 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mg, 0,003 mmol) e Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 127 (5,8 mg, 60%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,98-8,05 (s, 1H), 7,95-8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55-7,80 (m, 4H), 7,05-7,10 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 3H), 1,55-1,80 (m, 4H). LCMS: $t_R = 1,60$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 93. Síntese de Composto 128**Procedimento para a Preparação do composto 128a**

[00656] A uma solução de composto 125 (45 mg, 0,11 mmol) em THF (3 mL) foram adicionados $(\text{Boc})_2\text{O}$ (50 mg, 0,23 mmol) e DMAP (2 mg, 0,011 mmol). A mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: ace-

tato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 128a (46 mg, 70%) como um óleo incolor.

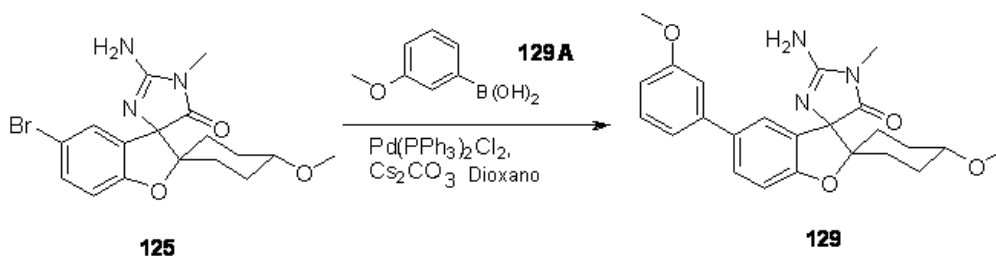
Procedimento para a Preparação do composto 128b

[00657] A uma solução de composto 128a (10 mg, 0,02 mmol) em EtOAc (3 mL) foi adicionado Pd/C (2 mg). A mistura reacional foi agitada a 30 °C em condição de atmosfera de H₂ (1 atm) durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o composto 128b (10 mg, 100% de rendimento bruto) como um óleo incolor.

Procedimento para a Preparação de composto 128

[00658] A uma solução de composto 128b (10 mg, 0,024 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL). Após agitar durante 10 min, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 128 (1,6 mg, 20%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,35-7,40 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25-7,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 3H), 1,50-1,75 (m, 4H). LCMS: t_R = 0,792 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 316,1 [M+H]⁺

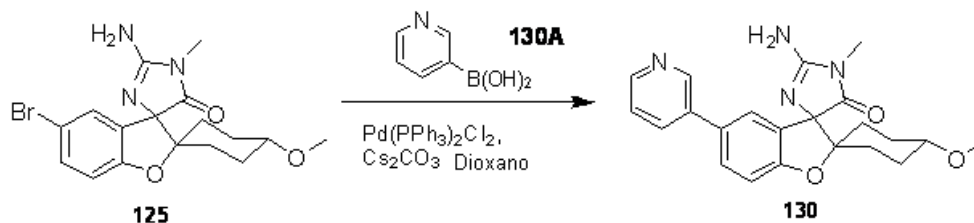
Exemplo 94. Síntese de Composto 129



[00659] Sintetizado por uma rotina analogamente ao composto 126 de composto 125 (20 mg, 0,05 mol) e purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 1: 1 para fornecer o composto 129 (2,5 mg, 11%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,27-3,15 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H), 1,70-1,56 (m, 4H). LCMS: $t_R = 1,116$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 422,1$ $[M+H]^+$.

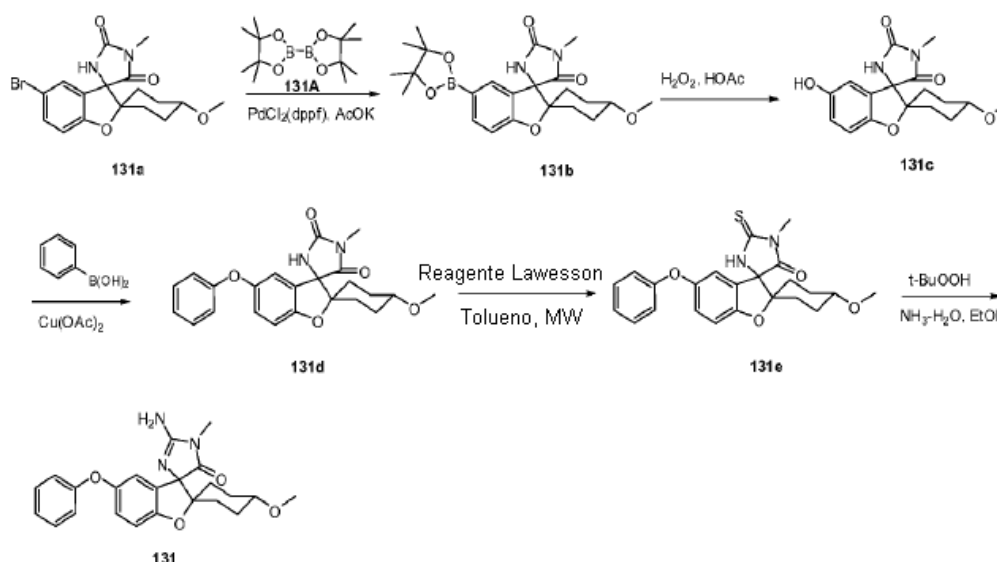
Exemplo 95. Síntese de Composto 130



[00660] Sintetizado por uma rotina analogamente ao composto 126 de composto 125 (20 mg, 0,05 mol) e purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 seguida por HPLC preparativa para produzir o composto 130 (2,1 mg, 11%) como um sólido branco.

[00661] ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,28-3,15 (s, 3H), 2,45-2,24 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 4H); LCMS: $t_R = 0,846$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 393,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 96. Síntese de Composto 131



Procedimento para a Preparação de composto 131b

[00662] Uma suspensão de composto 131a (270 mg, 0,68 mmol), composto 131A (190 mg, 0,75 mmol), PdCl₂(dppf) (60 mg, 0,08 mmol) e KOAc (200 mg, 2 mmols) em 1,4-dioxano anidroso (5 mL) foi aquecida a 100 °C durante 60 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 131b (300 mg, 88% de rendimento, 67% de pureza) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 131c

[00663] A uma solução de composto 131b (300 mg, 0,7 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados AcOH (1 mL) e H₂O₂ (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 10 h. A mistura foi saciada com NaHSO₃ saturado (6 mL) e em seguida balanceada entre EtOAc (20 mL x 2) e água (10 mL). As camadas orgânicas foram coletadas e concentradas em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 1: 2) para fornecer o composto 131c (123 mg, 40% durante duas etapas) como um óleo incolor.

Procedimento para a Preparação de composto 131d

[00664] A uma solução de composto 131c (30 mg, 0,09 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (14 mg, 0,11 mmol), Cu(OAc)₂ (36 mg, 0,18 mmol) e EtN₃ (18 mg, 0,18 mmol). A mistura reacional foi agitada a ar aberto a 30 °C durante 10 h. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (10 mL x 2), o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 131d (15 mg, 50%) como um sólido branco.

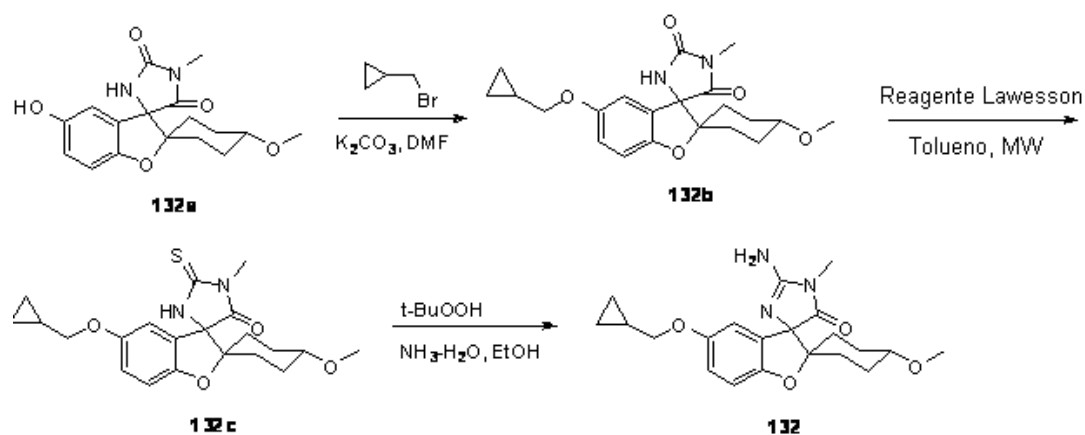
Procedimento para a Preparação de composto 131e

[00665] Uma suspensão de composto 131d (13 mg, 0,03 mmol) e reagente de Lawesson (14 mg, 0,03 mmol) em tolueno anidro (1 mL) foi aquecida a 130 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 131e (8 mg, 65%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 131

[00666] Uma solução de composto 131e (8 mg, 0,02 mmol), t-BuOOH (0,2 mL), NH₃-H₂O (0,3 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 30 °C durante 10 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 131 (2,0 mg, 25%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,30-1,45 (m, 1H). LCMS: t_R = 1,66 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 408,2 [M+H]⁺.

Exemplo 97. Síntese de Composto 132



Procedimento para a Preparação de composto 132b

[00667] A uma solução de composto 132^a (35 mg, 0,1 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K₂CO₃ (40 mg, 0,3 mmol). Após agitar du-

rante 5 minutos, bromometil-ciclopropano (20 mg, 0,12 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 132b (13 mg, 35%) como um sólido branco.

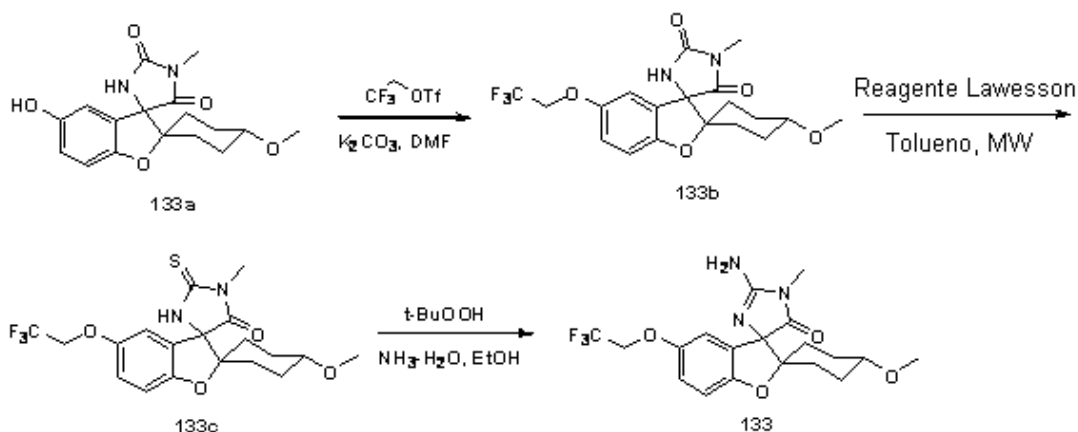
Procedimento para a Preparação de composto 132c

[00668] Uma suspensão de composto 132b (13 mg, 0,03 mmol) e reagente de Lawesson (13 mg, 0,04 mmol) em tolueno anidroso (1 mL) foi aquecida a 130 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 132c (7 mg, 45%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 132

[00669] Uma solução de composto 132c (7 mg, 0,017 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), NH₃.H₂O (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 30 °C durante 10 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 132 (2,9 mg, 40%) como um sólido branco. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 6,60-6,75 (m, 2H), 6,40-6,45 (s, 1H), 3,50-3,55 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,20-3,30 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,95-3,00 (s, 3H), 2,05-2,10 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 1H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,15-0,25 (m, 2H). LCMS: t_R = 1,56 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 386,1 [M+H]⁺.

Exemplo 98. Síntese de Composto 133



Procedimento para a Preparação de composto 133b

[00670] A uma solução de composto 133a (35 mg, 0,1 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (40 mg, 0,3 mmol). Após agitar durante 5 minutos, 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido trifluorometanossulfônico (23 mg, 0,13 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 133b (14 mg, 35%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 133c

[00671] Uma suspensão de composto 133b (14 mg, 0,03 mmol) e reagente de Lawesson (14 mg, 0,03 mmol) em tolueno anidro (1 mL) foi aquecida a 130 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 133c (8 mg, 55%) como um sólido branco.

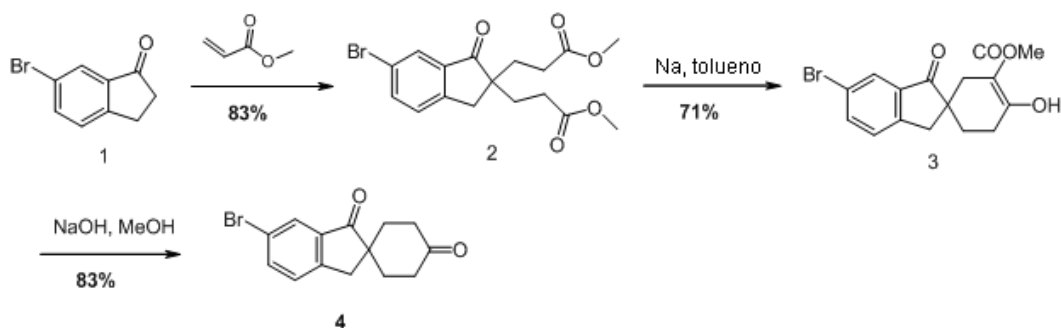
Procedimento para a Preparação de composto 133

[00672] Uma solução de composto 133c (8 mg, 0,018 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 mL) em EtOH (1 mL) foi agitada a 30 °C durante 10 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para forne-

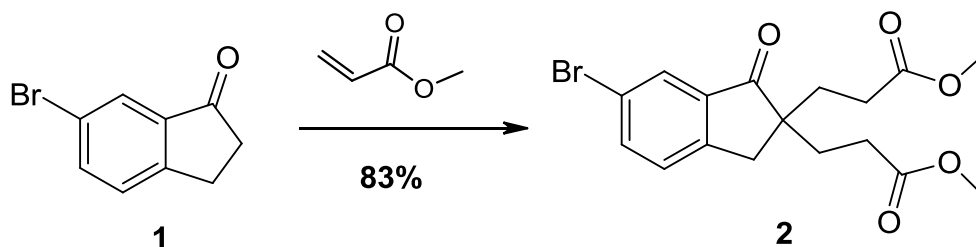
cer o composto 133 (7,0 mg, 75%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 6,75-6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,65-6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,55-6,60 (s, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 3,20-3,30 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,95-3,00 (s, 3H), 2,05-2,10 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,15-1,30 (m, 1H). LCMS: $t_R = 1,57$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 415,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo I-0. Síntese de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

A. Síntese de 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (4)-Método 1



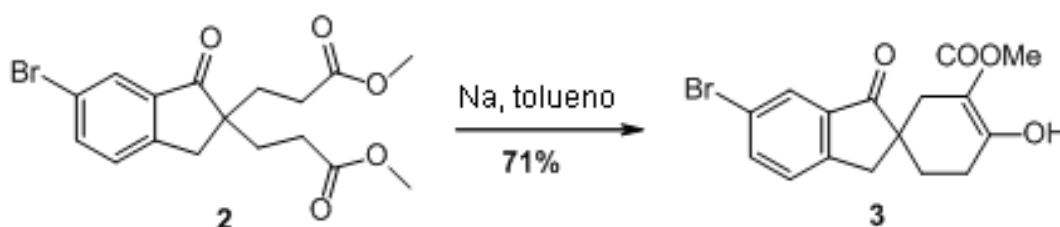
Procedimento para a Preparação de composto 2



[00673] Sob N_2 , triton B hidróxido de (benzil(tri-metil)-amônio, 40% em MeOH, 2,48 mL) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-indan-1-ona (1) (26,1 g, 0,124 mol) em tolueno (200 mL), e a mistura foi agitada a 50 °C durante 10 minutos. Metil éster acrílico (31 mL, 0,286 mol) foi adicionado a 50 °C, e a mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água (150 mL), e extraída com DCM (100 mLx4). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , e evaporadas, e

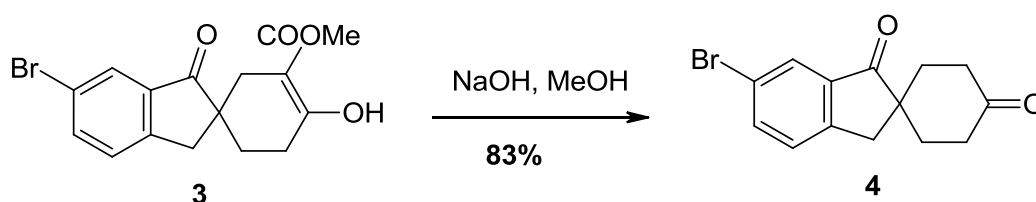
purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel (PE/EA=10:1) para fornecer o composto 2 (39 g, 83%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7,75-7,81 (s, 1H), 7,55-7,58 (d, 1H), 7,22-7,28 (d, 1H), 3,51-3,55 (s, 3H), 2,85-2,99 (s, 2H), 2,10-2,25 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 4H).

Procedimento para a Preparação de composto 3



[00674] Uma solução de composto 2 (34 g, 88,7 mmols) em tolueno (400 mL) foi adicionada gota a gota a um frasco contendo Na (2,24 g, 97,6 mmols) e tolueno seco (100 mL) refluxando a 120 °C. A mistura reacional foi aquecida a 120 °C durante 28 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e vertida em uma mistura de H_2O (370 mL) e solução de HCl a 4N (37 mL) para produzir uma suspensão branca. Esta mistura foi extraída com AcOEt (100 mLx4), evaporada, e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (PE/EA=10:1) para fornecer o composto 3 (22,11 g, 71%) como um sólido branco. ^1H RMN: (CDCl_3 400MHz): δ 12,1 (s, 1H), 7,82-7,85 (s, 1H), 7,61-7,65 (d, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 3,60-3,65 (s, 3H), 2,91-2,85 (d, 2H), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,10-2,15 (d, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,50-1,52 (m, 1H).

Procedimento para a Preparação de composto 4



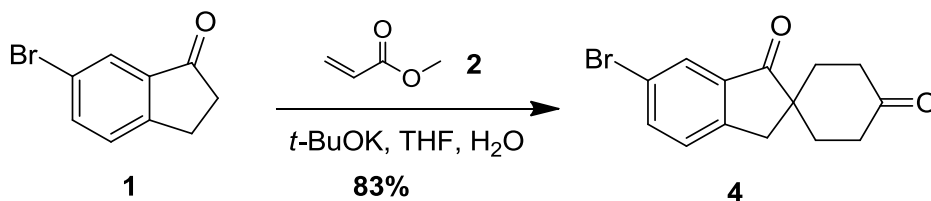
[00675] A uma suspensão de composto 3 (22,1 g, 63,0 mmols) em MeOH (221 mL) foi adicionada uma solução de NaOH (10,20 g, 0,255

mol) em H₂O (331 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante a noite. O solvente foi removido em vácuo, e extraído com DCM (250 mLx3). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o composto 4 (15,33 g, 83%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,60-7,71 (d, 1H), 7,25-7,36 (d, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H).

[00676] Nota: 1. Esta reação foi concluída sob refluxo a 120°C (banho de óleo) durante 2 horas.

[00677] 2. Composto 3 não pôde ser dissolvido em MeOH completamente, o que não afetou a reação. Após a reação ser concluída, a mistura reacional foi uma suspensão.

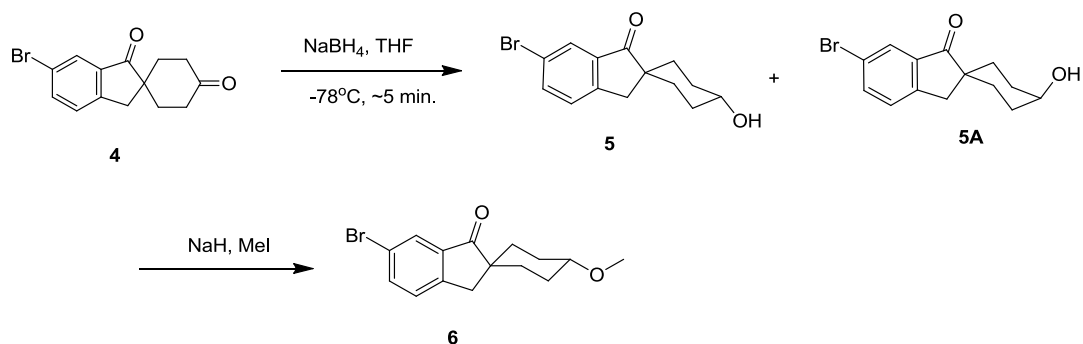
B. Síntese de 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (4)-Método 2



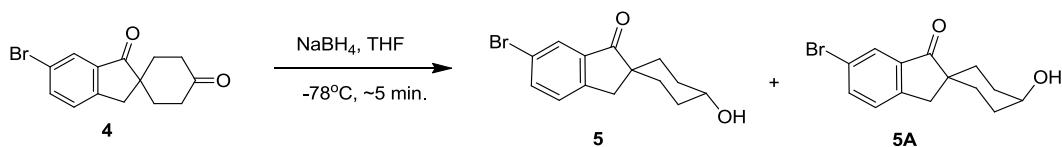
[00678] A uma solução de composto 1 (20 g, 95 mmol) e acrilato de metila (18 g, 201 mmol) em THF anidroso (200 mL) foi adicionado t-BuOK (16 g, 114 mmol) porção a porção em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água (400 mL) e KOH (5,32 g, 95 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante a noite. HCl a 3 N (150 mL) foi adicionado e extraído com CH₂Cl₂ (500 mLx2). As camadas orgânicas foram lavadas com NaHCO₃ (150 mL), salmoura (150 mL) e secadas sobre Na₂SO₄, concentradas em vácuo para fornecer o composto 4 como um sólido cinza (23 g, 83% de rendimento), que foi usa-

do para a próxima etapa sem purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,60-7,71 (d, 1H), 7,25-7,36 (d, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H).

C. Síntese de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-(3'H)-ona (6)

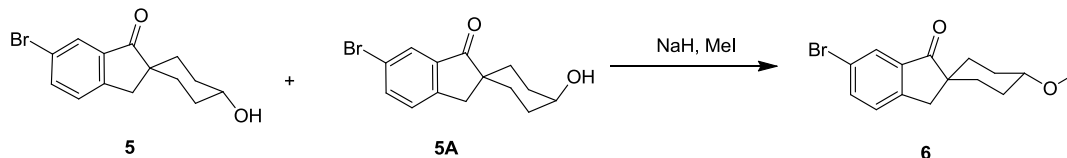


Procedimento para a Preparação de composto 5



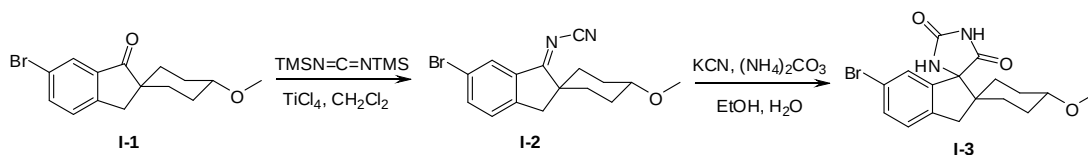
[00679] 6'-Bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (4) (19 g, 62,9 mmols, 97% de pureza em HPLC) foi dissolvido em THF anidroso (600 mL) e foi resfriado para -78°C . NaBH_4 (0,951 g, 25,1 mmols) foi adicionado porção a porção à mistura reacional a -78°C . Não mais do que 5 minutos, TLC (Hexano: EtOAc = 1:1) mostrou que o material de partida 4 foi consumido. CH_3OH (140 mL) e EtOAc (280 mL) foram adicionados e a mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Água (280 mL) foi adicionada e a solução foi concentrada em vácuo para remover THF e CH_3OH . EtOAc (200 mL) foi adicionado para dissolver o resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (600 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo para fornecer a mistura de composto 5 e composto 5A (21 g), que foi usada para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a Preparação de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



[00680] A mistura de composto 5 e composto 5A (21 g, 71,1 mmols) foi dissolvida em THF anidro (300 mL) e foi resfriada para 0 °C. NaH (11,38 g, 474 mmols, 60% em óleo mineral) foi adicionado porção a porção à mistura reacional a 0 °C. Após ser agitado durante 15 minutos na mesma temperatura, MeI (121,2 g, 854 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura reacional a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora e agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC (Hexano: EtOAc = 5: 1) mostrou que o material de partida foi consumido. EtOH (200 mL) e salmoura (400 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para fornecer produto bruto (31 g), que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Hexano: EtOAc = 100: 1~30: 1) para fornecer (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona puro (6) (9,43 g, 62%) como um sólido amarelado. LCMS: t_R = 4,749 min em 7 min cromatografia MS (ESI) m/z 309,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

Exemplo I-1. Síntese de hidantoína - Método 1

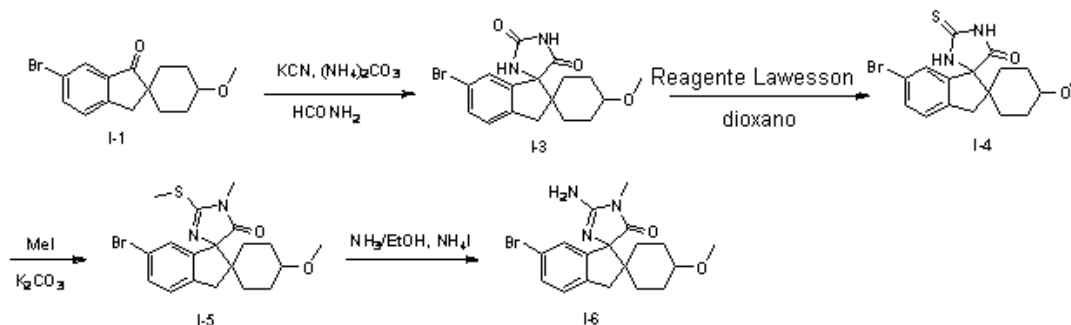


[00681] A uma solução de composto I-1 (3,1 g, 10 mmols) em

CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionado TiCl_4 (22 mL, 22 mmols, 1 M em CH_2Cl_2) sob a atmosfera de nitrogênio. Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, bis-trimetilsililcarbodiimida (4,5 mL, 20 mmols) foi adicionado. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura foi vertida em ~200 g de gelo quebrado, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 anidroso, filtradas e evaporadas, o produto bruto foi usado diretamente durante a próxima etapa sem purificação.

[00682] O produto bruto de composto I-2 (3,3 g, 10 mmols), KCN (2,6 g, 40 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (9,7 g, 100 mmol) foram dissolvidos em EtOH (20 mL) e H_2O (20 mL). Após aquecida a 75 °C em uma autoclave de aço durante a noite, a mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e vertida em H_2O . O precipitado foi coletado por filtração em seguida lavado com H_2O e EtOH. O sólido amarelo obtido foi secado sob vácuo e usado na próxima etapa diretamente sem purificação.

Exemplo I-2. Síntese de Acilguanidina I-6



Procedimento para a Preparação de hidantoína I-3-método 2

[00683] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (700 mg, 2,27 mmol), KCN (294 mg, 4,53 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,63 g, 16,98 mmols) e formamida (25 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante

72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida sobre gelo. Após acidificação com HCl concentrado (30 mL), a mistura foi filtrada para coletar o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavado com água (2 x 150 mL). A fase orgânica combinada foi secada e concentrada para fornecer o composto I-3 (550 mg, 61%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,05-3,21 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 1,91-2,26 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 0,80 (m, 1H).

Procedimento para a Preparação de composto I-4

[00684] Uma suspensão de composto I-3 (1 g, 2,64 mmols) e reagente de Lawesson (1,68 g, 2,64 mmols) em 1,4-dioxano anidro (18 mL) foi aquecida a 150 °C durante 35 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna (éter de petróleo: EtOAc = 8: 1 a 5: 1) para fornecer o composto I-4 como um sólido amarelo (390 mg, 37%).

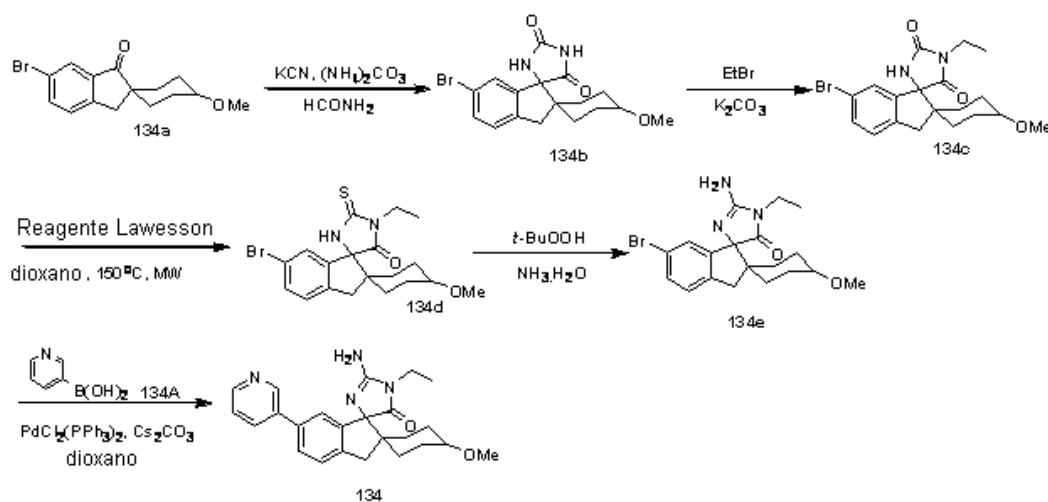
Procedimento para a Preparação de composto I-5

[00685] A uma solução de composto I-4 (300 mg, 0,76 mmol) em CH_3CN (20 mL) foi adicionada uma solução de K_2CO_3 (423 mg, 3,04 mmols) e MeI (447 mg, 3,04 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. Em seguida, MeI (447 mg, 3,04 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante mais 10 minutos. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 10: 1) para produzir o composto I-5 (151 mg, 47%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-2,91 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 1,99-1,78 (m, 3H), 1,67 (t, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).

Procedimento para a Preparação de composto I-6

[00686] Uma solução de composto I-5 (45 mg, 0,10 mmol), NH_4I (78 mg, 0,53 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (5 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um tubo CEM em um reator de micro-ondas durante 3 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi dissolvido em CH_2Cl_2 , filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto I-6 (25 mg, 60%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,53 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,39 (m, 6H), 3,15 (4, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,42 (m, 4H).

Exemplo 99. Síntese de Composto 134



Procedimento para a Preparação de composto 134b

[00687] A uma solução de composto 134a (1,2 g, 3,88 mmols) em HCONH_2 (15 mL) foram adicionados KCN (0,52 g, 7,76 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3,68g, 38,8 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em uma autoclave de aço a 90 °C durante 72 horas. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em água gelada (25 mL). Após acidificação com HCl concentrado (5 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o produto sólido (0,9 g, 62% de rendimento), que foi usado para a etapa seguinte

sem purificação. ^1H RMN (DMSO-d_6 400 MHz): δ 10,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,95(s, 1H), 2,81 (d, 1H), 1,97 (d, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (m, 3H) , 1,15(m, 2H).

Procedimento para a Preparação de composto 134c

[00688] A uma solução de composto 134b (200 mg, 0,52 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados brometo de etila (60 mg, 0,56 mmol) e K_2CO_3 (72 mg, 0,8 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A solução foi extraída com EtOAc (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 134c (140 mg, 66%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 134d

[00689] Uma solução de composto 134c (40 mg, 0,10 mmol) e reagente de Lawesson (40 mg, 0,10 mmol) em dioxano anidroso (5 mL) foi agitada em micro-ondas a 150 °C durante 50 min. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 134d (12 mg, 29%). ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,39 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,08(s, 1H), 2,95 (s, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,25 (m, 8H).

Procedimento para a Preparação de composto 134e

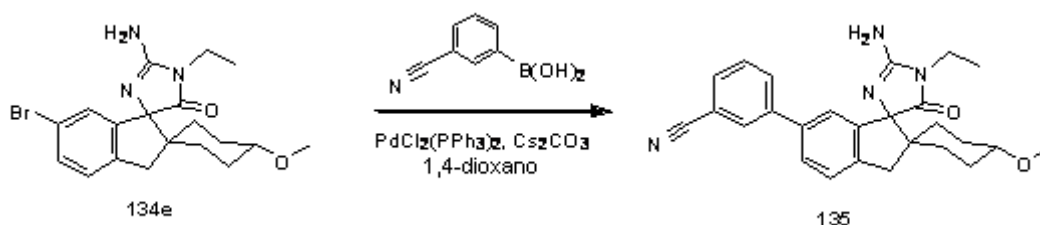
[00690] A uma solução de composto 134d (20 mg, 0,047 mmol) em MeOH (5 mL) e $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mL) foi adicionado t-BuOOH (0,4 g, 65 % em peso em água). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e água foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 15 mL). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 134e (15,3 mg, 80%) como sólido, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a Preparação de composto 134

[00691] A uma solução de composto 134e (36 mg, 0,089 mmol) e composto 134A (16,4 mg, 0,133 mmol) em dioxano anidro (5 mL) foram adicionados CS_2CO_3 (0,7 mL, 2 mol/L) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,36 mg) sob nitrogênio. A mistura foi agitada em micro-ondas a 120 °C durante 15 min. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH=10:1) e RP-HPLC para fornecer o composto 134 (4,7 mg, 13%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,866 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 405,2 $[\text{MH}^+]$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,1 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (m, 5H), 1,25 (t, 3H).

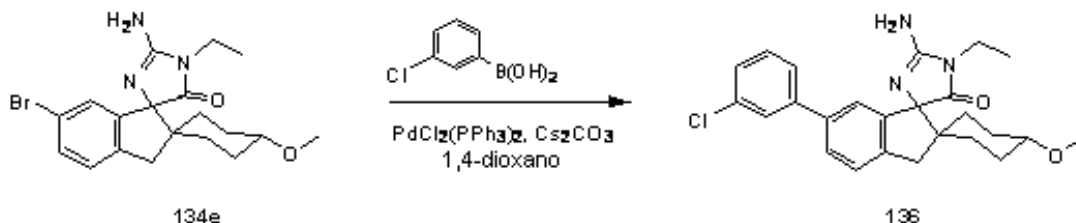
Exemplo 100. Síntese de Composto 135



[00692] De acordo com uma síntese similar de composto 134, composto 134e (25 mg, 0,06 mmol) foi reagido com ácido 3-cianofenilborônico (10 mg, 0,08 mmol) para fornecer o composto 135 (7,6 mg, 30%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,63 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,9 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-

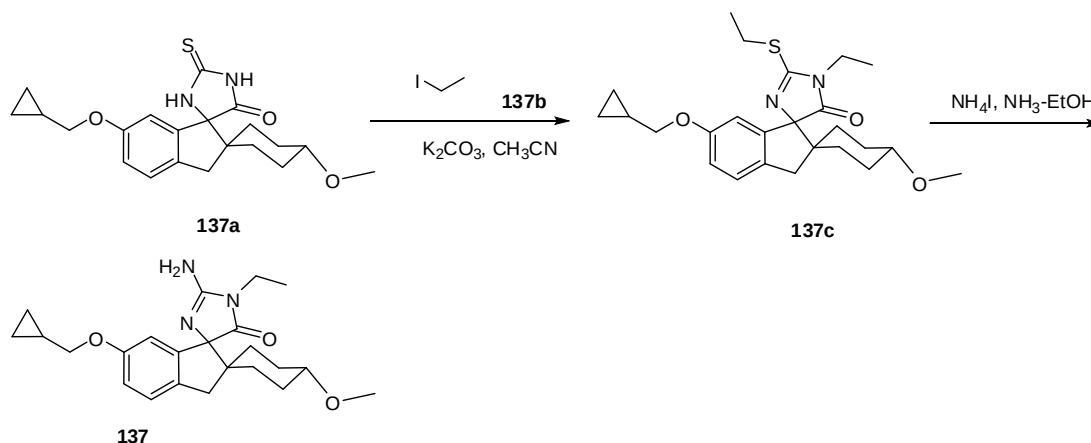
3,20 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,15-1,55 (m, 8H).

Exemplo 101. Síntese de Composto 136



[00693] De acordo com uma síntese similar de composto 134, composto 134e (25 mg, 0,06 mmol) foi acoplado com ácido 3-clorofenilborônico (10 mg, 0,08 mmol) para fornecer o composto 136 (7,1 mg, 28%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,73 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 439,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400MHZ): δ 7,55-7,72 (m, 2H), 7,43-7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,20-7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 3H), 1,93-2,05 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,21-1,38 (m, 5H), 1,12-1,19 (m, 3H).

Exemplo 102. Síntese de Composto 137



Procedimento para a Preparação de Composto 137c

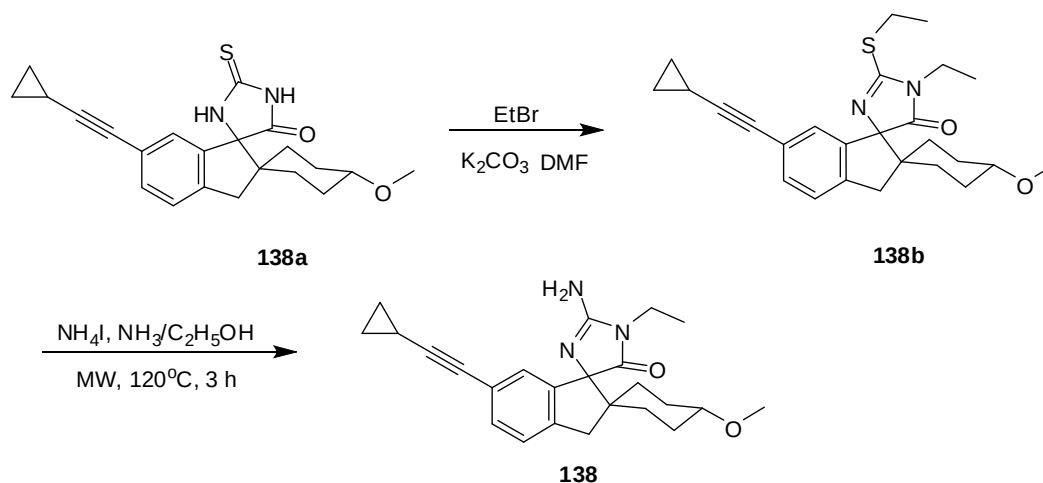
[00694] A uma solução de composto 137a (30 mg, 0,077 mmol) em CH_3CN (5 mL) foram adicionados K_2CO_3 (42,9 mg, 0,31 mmol) e composto 137b (48,4 mg, 0,31 mmol), a mistura reacional foi agitada a 60 °C durante 10 minutos e a 100 °C durante mais 10 min em um reator

de micro-ondas CEM. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 137c (20 mg, 59%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,511 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 442,3 $[M+H]^+$.

Procedimento para a Preparação de Composto 137

[00695] Uma solução de composto 137c (20 mg, 0,045 mmol), NH_4I (54,9 mg, 0,45 mmol) em NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e HPLC preparativa para fornecer o composto 137 (4,60 mg 25%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,864 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 1H), 1,51-1,32 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H), 1,22-1,15 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,70-0,50 (m, 2H), 0,41-0,22 (m, 2H).

Exemplo 103. Síntese de Composto 138



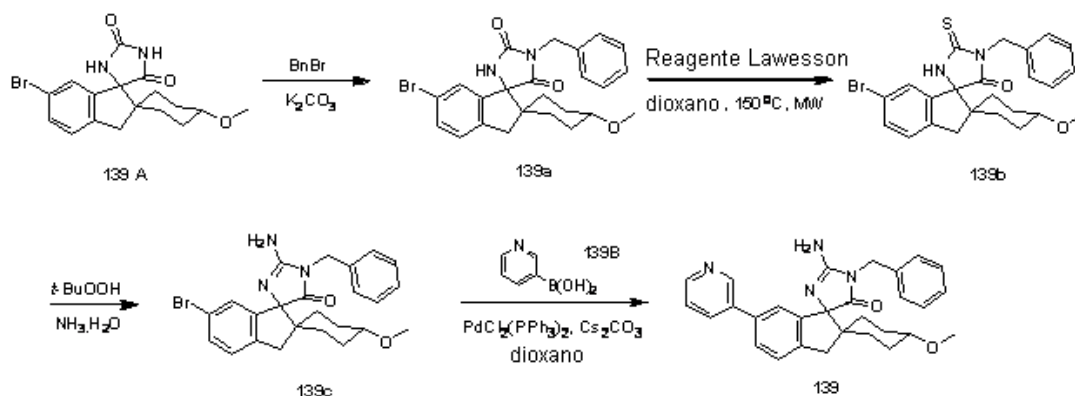
Procedimento para a Preparação do composto 138b

[00696] A uma solução de composto 138a (45 mg, 0,12 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) e EtBr (33 mg, 0,3 mmol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 4: 1) para fornecer o composto 138b (40 mg, 80%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 138

[00697] Uma suspensão de composto 138b (40 mg, 0,09 mmol) e NH_4I (100 mg, 0,7 mmol) em $NH_3/EtOH$ (3 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 3 h em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 20: 1) para fornecer o composto 138 (29 mg, 70%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,65 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 392,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400MHZ): δ 7,11-7,18 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 3H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,15-1,40 (m, 5H), 1,05-1,10 (m, 3H), 0,72-0,78 (m, 2H), 0,54-0,61 (m, 2H).

Exemplo 104. Síntese de Composto 139



Procedimento para a Preparação do composto 139a

[00698] A uma solução de composto 139A (300 mg, 0,8 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados K_2CO_3 (140 mg, 1 mmol) e BnBr (150

mg, 0,9 mmol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 139a (270 mg, 73%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação do composto 2

[00699] Uma suspensão de composto 139a (260 mg, 0,55 mmol) e reagente de Lawesson (250 mg, 0,61 mmol) em 1, 4-dioxano anidroso (6 mL) foi aquecida a 150 °C durante 180 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (CH₂Cl₂: CH₃OH = 15: 1) para fornecer o composto 139b (122 mg, 46%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação do composto 139c

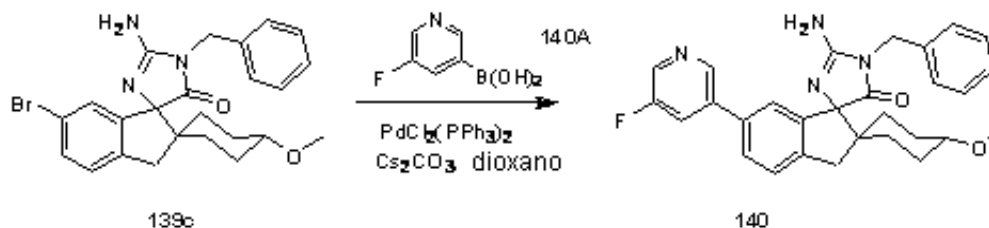
[00700] Uma solução de composto 139b (120 mg, 0,25 mmol), t-BuOOH (450 mg, 5 mmol), NH₃.H₂O (1 mL) em EtOH (4 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (CH₂Cl₂: CH₃OH = 12: 1) para fornecer o composto 139c (37 mg, 31%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 139

[00701] Uma suspensão de composto 139c (35 mg, 0,07 mmol), ácido piridina-3-borônico (10 mg, 0,09 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) e Cs₂CO₃ (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 139 (11 mg, 31%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,42 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 467 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 4,84-4,90 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 3H), 3,02-3,19 (m, 3H), 1,85-

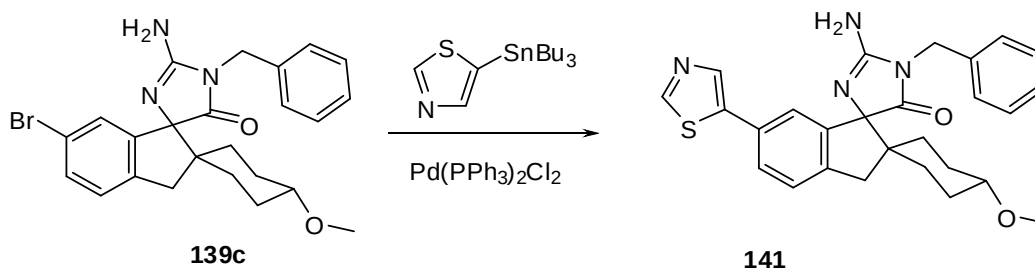
1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,30-1,42 (m, 3H), 1,10-1,30 (m, 2H).

Exemplo 105. Síntese de Composto 140



[00702] De acordo com uma síntese similar de composto 139, composto 139c (15 mg, 0,032 mmol) foi acoplado com composto 140A (10 mg, 0,064 mmol) para fornecer o composto 140 (4,5 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,997 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 485 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 4,96 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,31 (m, 2H).

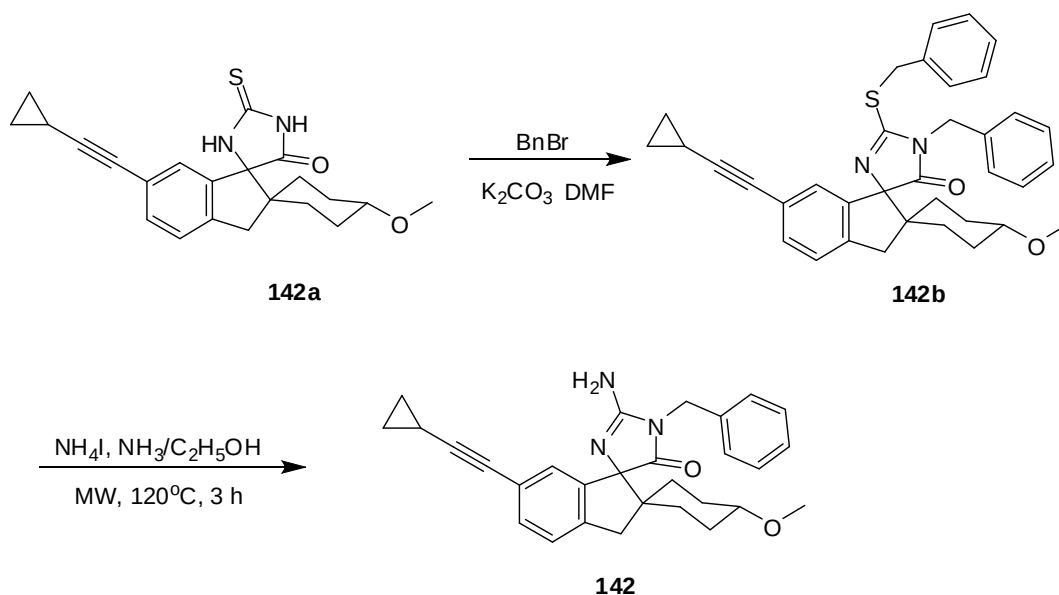
Exemplo 106. Síntese de Composto 141



[00703] Uma suspensão de composto 139c (10 mg, 0,02 mmol), 5-tributylestananil-tiazol (4 mg, 0,1mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mg, 0,003 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida a 130 °C durante 30 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 141 (2,5 mg, 25%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,79 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 473 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,0 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70-7,72 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 5H), 4,95 (m, 2H), 3,36

(s, 3H), 3,14-3,26 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,45-1,48 (m, 3H), 1,25-1,33 (m, 2H).

Exemplo 107. Síntese de Composto 142



Procedimento para a Preparação do composto 142b

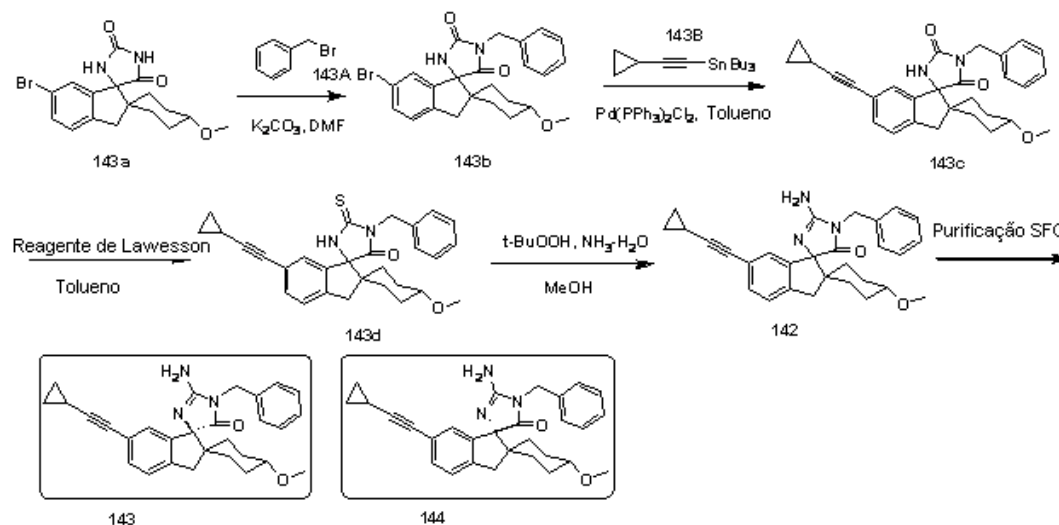
[00704] A uma solução de composto 142a (45 mg, 0,12 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) e BnBr (50 mg, 0,3 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 142b (70 mg, 95%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 142

[00705] Uma suspensão de composto 142b (70 mg, 0,125 mmol) e NH_4I (145 mg, 1 mmol) em $NH_3/EtOH$ (4 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 3 h em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 142 (15,4 mg, 45%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,72 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,44 (m 7H), 7,16 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,32-3,39 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 3H), 1,99 (m, 2H),

2,76 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 2H), 0,85-0,94 (m, 2H), 0,69-0,74 (m, 2H).

Exemplo 108. Síntese de compostos 142, 143 e 144



Procedimento para a Preparação de composto 143b

[00706] A uma solução de composto 143a (1,5 g, 2,74 mmols) em DMF (20 mL) foram adicionados K_2CO_3 (756 mg, 5,48 mmols) e composto 143A (465 mg, 2,74 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. À solução foi adicionada água (100 mL), a mistura foi filtrada para coletar o sólido e secada em vácuo para fornecer o composto 143b (0,7 g, 38%) como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa diretamente.

Procedimento para a Preparação de composto 143c

[00707] A uma solução de composto 143b (470 mg, 1,0 mmol) em tolueno (16 mL) foram adicionados o composto 143B (1,0 mL, 2,0 mmols) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20 mg) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 135 °C durante 45 min em micro-onda. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo. O resíduo foi dividido por EtOAc (50 mL) e CsF aquoso (4M, 50 mL). A camada aquosa separada foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas até a

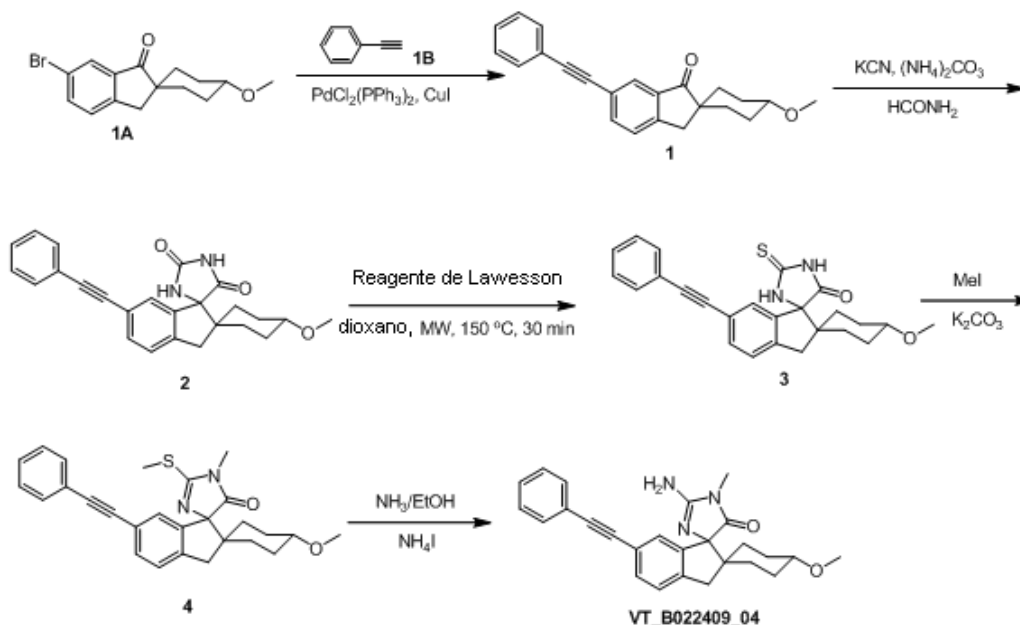
secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) forneceu composto 143c (400 mg, 61,4%).

Procedimento para a Preparação de composto 143d

[00708] Solução de composto 143c (400 mg, 0,88 mmol) e reagente de Lawesson (356 mg, 0,88 mmol) em tolueno (20 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 30 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi resfriada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 143d (180 mg, 43,4%).

Procedimento para a Preparação de composto 142

[00709] A uma solução de composto 143d (180 mg, 0,382 mmol) em uma mistura de MeOH (25 mL) e NH₄OH (5 mL) foi adicionado t-BuOOH (690 mg, 7,65 mmol, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e foi concentrada em vácuo. Água (15 mL) foi adicionada, a mistura foi extraída com EtOAc (20 mL x 3). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 142 (120 mg, 68%) como um sólido branco, que foi purificado por SFC preparativa para fornecer o composto 143 (25 mg, 21%); LC-MS: t_R = 1,102 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 453, 454 [M+H]⁺; SFC :ee = 99,7%; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,35 (m, 7H), 6,92 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,72 (m, 2H). e composto 144 (40 mg, 33%); LC-MS : t_R = 1,104 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 453, 454 [M+H]⁺; SFC ee = 99,0%; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,21 (m, 7H), 6,98 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

Exemplo 109. Síntese de Composto 145Procedimento para a Preparação de composto 145a

[00710] Um frasco de fundo redondo de três gargalos secado ao forno equipado com condensador foi carregado com 6'-bromo-4-metoxiespiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (145A) (500 mg, 1,62 mmol), Et_3N (40 mL) e Et_2NH (8 mL) sob atmosfera de N_2 . A esta solução foram adicionados CuI (60 mg, 0,3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (115 mg, 0,16 mmol). O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida etinilbenzeno (145B) (1,65 g, excesso) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 80 °C (banho de óleo) durante 12 horas. A reação foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre EtOAc (50 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 5%~20% de EtOAc em hexano para produzir o composto 145a (0,5 g, 93%) como um óleo marrom.

Procedimento para a Preparação de composto 145b

[00711] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 145a (500 mg, 1,5 mmol), KCN (200 mg, 3,0 mmols), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,1 g, 11,3 mmols), formamida (15 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida sobre gelo. Após acidificação com HCl concentrado (20 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavado com água (150 mL) 2 vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 10%~33% de EtOAc em hexano para produzir o composto 145b (0,1 g, 82%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação do composto 145c

[00712] Uma suspensão de composto 145b (100 mg, 0,25 mmol) e reagente de Lawesson (101 mg, 0,25 mmol) em 1,4-dioxano seco (10 mL) foi aquecida sob 150 °C durante 35 min em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para fornecer o composto 145c (50 mg, 80%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a Preparação de composto 145d

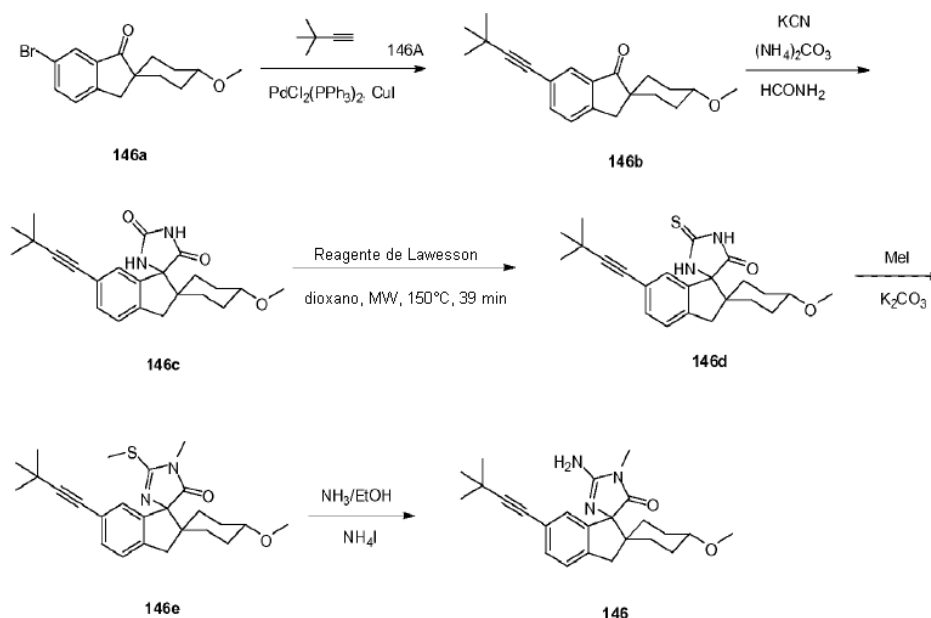
[00713] A uma solução de composto 145c (50 mg, 0,12 mmol) em CH_3CN (3,0 mL) foi adicionado K_2CO_3 (67 mg, 0,48 mmol). Após agitar durante 5 minutos, MeI (68 mg, 0,48 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos em micro-ondas e em seguida a 100 °C durante mais 10 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto 145d (50 mg, 80%) como um óleo marrom, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem outra purificação.

Procedimento para a Preparação de composto 145

[00714] Uma solução de composto 145d (50 mg, 0,113 mmol), NH_4I

(164 mg, 1,13 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (5 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um tubo CEM sob reator de micro-ondas durante 3,5 h. Após resfriamento, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 145 (3,7 mg, 3%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,162 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,3 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,2-3,15 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,1 (s, 1H), 1,86-2,1 (m, 3H), 1,3-1,5 (m, 3H).

Exemplo 110. Síntese de Composto 146



[00715] Aplicando a mesma sequência de reação como composto 145, composto 146a (0,5 g, 1,61 mmol) foi acoplado com 3,3-dimetilbut-1-ino (146A) (3 mL, excesso) para produzir o composto 146b (300 mg, 50%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) : δ 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

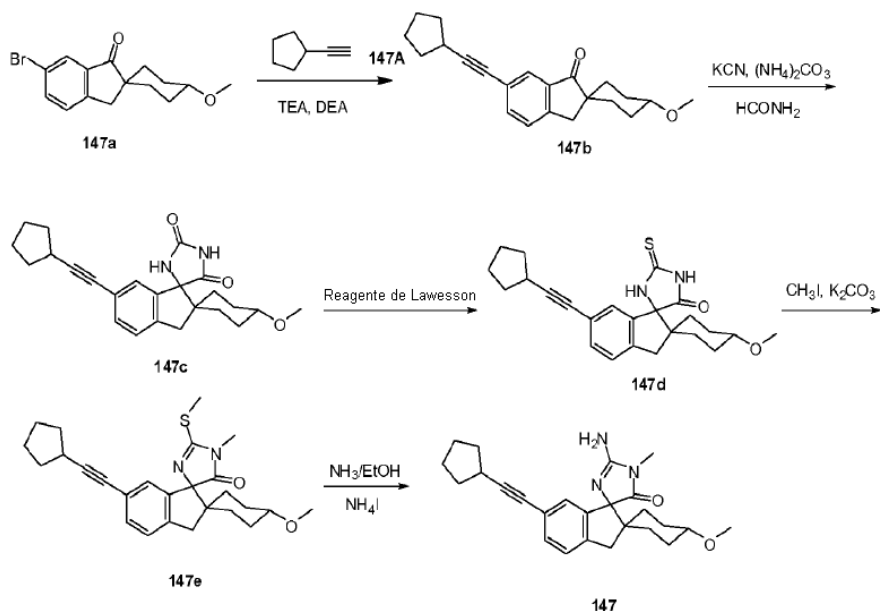
[00716] Composto 146b (300 mg, 0,96 mmol) foi em seguida con-

densado para hidantoína 146c (100 mg, 27%) como um sólido branco, ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

[00717] Hidantoína 146c (80 mg, 0,21mmol) reagido com reagente de Lawesson (85mg, 0,21 mmol) em 1,4-dioxano seco (10 mL) para produzir o composto 146d (42 mg, 50%) como um sólido branco, que foi metilado para fornecer o composto 146e (30 mg, 66%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 2H), 1,26-1,31 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

[00718] Finalmente, composto 146e (30 mg, 0,073 mmol) foi convertido para composto 146 (1,7 mg, 6%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,271 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,14 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), , 2,96 (s, 3H), 2,78 (s, 2H) 1,83-1,91 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,45-1,72 (m, 2H), 1,28-1,45 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Exemplo 111. Síntese de Composto 147

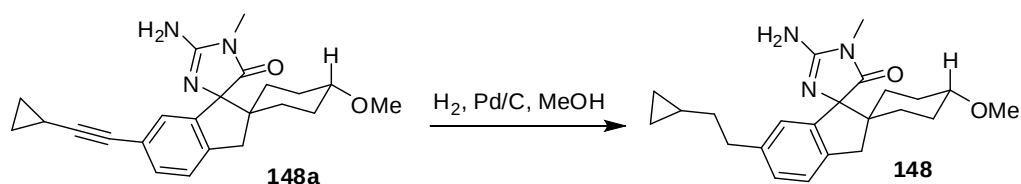


[00719] De acordo com uma síntese similar de composto 145, composto 147a (500 mg, 1,6234 mmol) foi acoplado com composto 147A (11,2 g, 56,08 mmols) para produzir o composto 147b (370 mg, 71%) como um sólido branco. Composto 147b (370 mg, 1,1491 mmol) foi em seguida condensado para hidantoína 147c (100 mg, 23%) como um sólido branco.

[00720] Hidantoína 147c (50 mg, 0,1276 mmol) em seguida foi reagido com reagente de Lawesson (58 mg, 0,1531 mmol) para fornecer o composto 147d (35 mg, 34%), que foi metilado para fornecer o composto 147e (27 mg, 72%) como um sólido branco.

[00721] Finalmente, composto 147e (27 mg, 0,06193 mmol) foi convertido para composto 147 (13,0 mg, 52%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,036 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 405,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,36 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,23-3,07 (m, 6H), 3,79-3,88 (m, 1H), 1,94-2,14 (m, 4H), 1,56-1,93 (m, 7H), 1,23-1,55 (m, 5H).

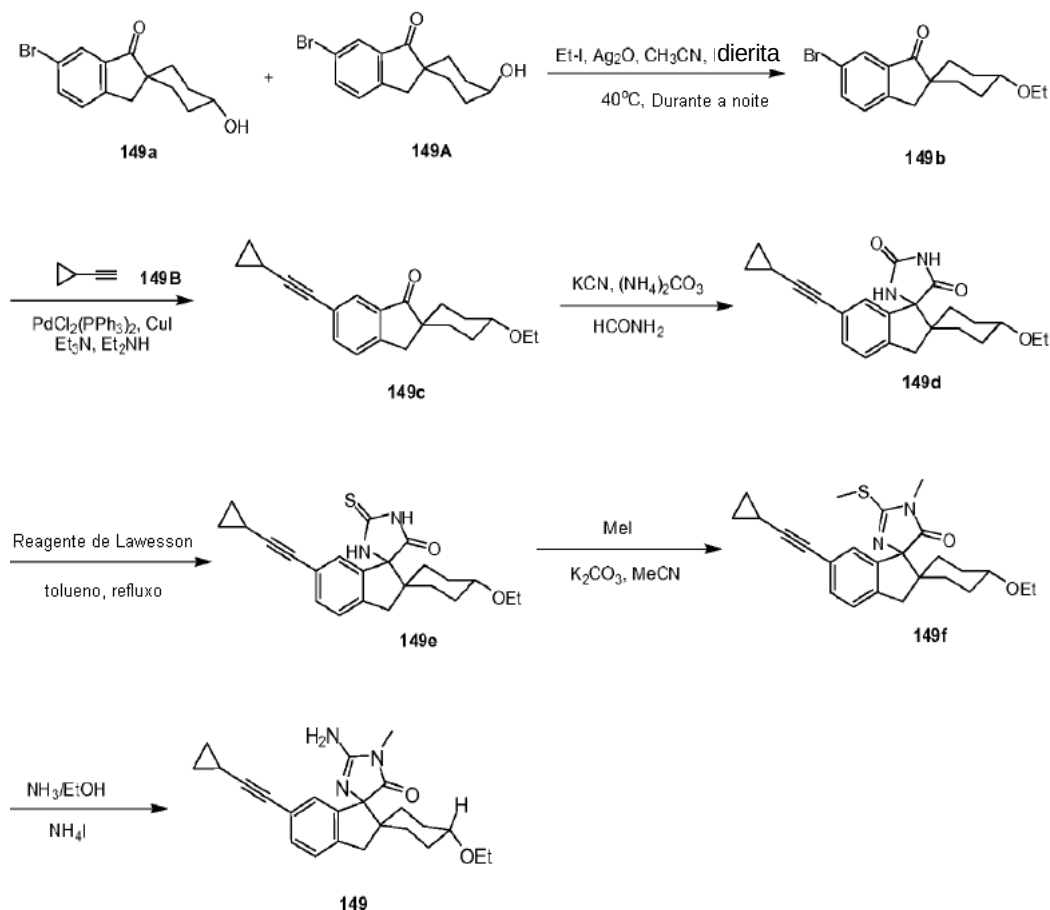
Exemplo 112. Síntese de Composto 148



[00722] A um frasco de fundo redondo de 25 mL foi colocado o alquino 148a (6 mg, 0,016 mmol) e isto foi dissolvido em MeOH (2 mL). A esta solução foi adicionado Pd/C (< 1 mg) e um balão contendo H_2 foi ligado ao frasco. A atmosfera de reação foi inundada duas vezes com H_2 e em seguida deixada agitar em temperatura ambiente durante 20 minutos. A reação foi filtrada através de celita e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado sobre uma HPLC (Gilson, 10 - 90% de MeOH / H_2O com 0,1% de TFA como o eluente). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas produzindo o produto final composto 148 (2,7 mg, 0,007 mmol,

44% de rendimento). LCMS: $M+H = 382,1$; ^1H RMN(CD_3OD , 400 MHz) δ 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 3H), 1,47 - 1,28 (m, 9H), 0,67 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

Exemplo 113. Síntese de Composto 149



Procedimento para a Preparação de composto 149b

[00723] A uma mistura contendo composto 149a e composto 149A (4 g, 13,6 mmols, 60% de pureza) em CH_3CN (40 mL) foram adicionados Ag_2O (9,5 g, 40,8 mmols) e $MgSO_4$ (10 g) em temperatura ambiente. Após a mistura ser agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, EtI (42 g, 172 mmols) foi adicionado gota a gota à solução anterior. A mistura reacional foi aquecida durante a noite a $40^\circ C$. A mistura foi filtrada e o filtrado foi secado sobre Na_2SO_4 e concentrado em vácuo para produzir composto bruto 2, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: $EtOAc = 30:1$

a 5: 1 para fornecer o composto 149b (0,81 g, 40%) como sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,75-7,81 (s, 1H), 7,50-7,55 (d, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,85-2,90 (s, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,10-1,19 (t, 3H).

Procedimento para a Preparação de composto 149

[00724] De acordo com uma síntese similar de composto 145, composto 149b (0,8 g, 2,48 mmol) foi acoplado ao composto 149B (2 mL, excessivo) sob a atmosfera de nitrogênio para fornecer o composto 149c (0,51 g, 67%) como um sólido marrom. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,52-7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 5H), 1,17-1,12 (m, 3H), 0,83 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

[00725] Composto 149c (0,51 g, 1,65 mmol) foi em seguida condensado para hidantoína 149d (160 mg, 25%) como um sólido cinza. ^1H RMN: (DMSO-d_6 400 MHz): δ 10,75 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,36-1,14 (m, 5H), 1,07-1,02 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,73-0,68 (m, 2H).

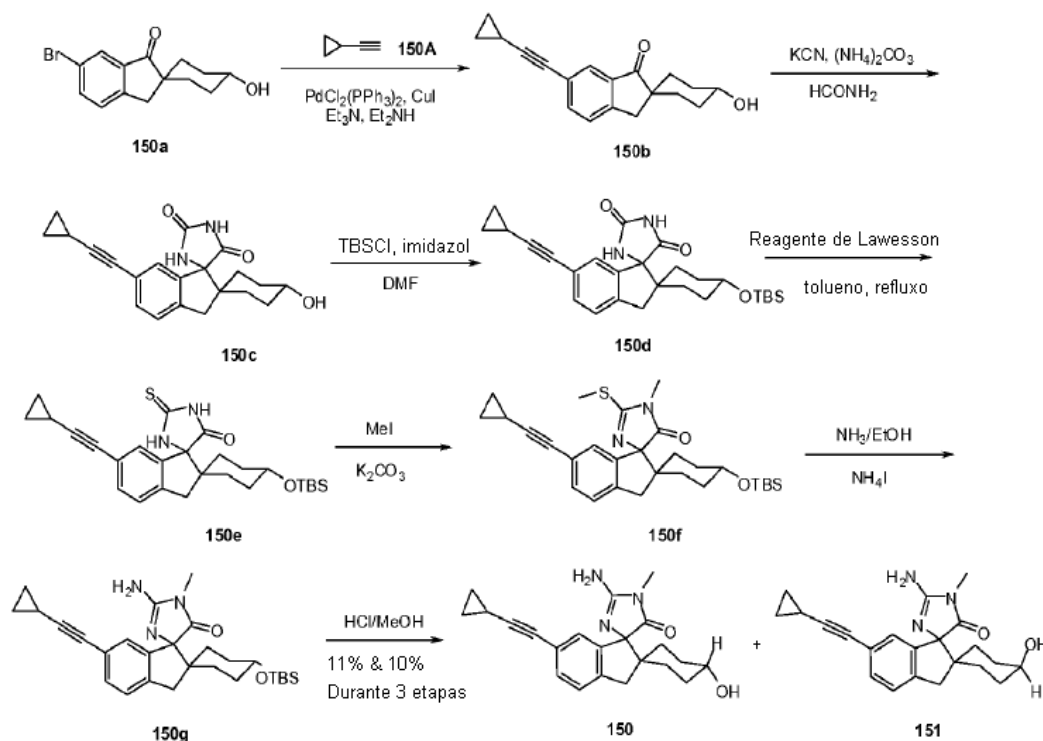
[00726] E composto 149d (130 mg, 0,34 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (139 mg, 0,34 mmol) em tolueno (8 mL) para fornecer o composto 149e (100 mg, 74%) como um sólido branco. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,40-1,23 (m, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

[00727] Composto 149e (100 mg, 0,25 mmol) foi dimetilado com MeI (2 mL, excessivo) para fornecer o composto 149f (85 mg, 79%) como um sólido branco. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,18 (d, $J = 10$

Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,38-1,17 (m, 4H), 1,13-1,06 (m, 4H), 0,77-0,74 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).

[00728] Finalmente, composto 149f (30 mg, 0,071 mmol) foi convertido para composto 149 (8 mg, 29%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,124$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 392,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,13 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,36-1,15 (m, 5H), 1,12-1,06 (m, 3H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,63-0,57 (m, 2H).

Exemplo 114. Síntese de compostos 150 e 151



[00729] De acordo com uma síntese similar de composto 145, composto 150a (0,7 g, 2,38 mmol) foi acoplado com composto 150A (2 mL, excessivo) para fornecer o composto 150b (0,53 g, 79%) como um sólido marrom. ^1H RMN: ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,52-7,49 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 5H), 0,86-

0,77 (m, 2H), 0,76-0,71 (m, 2H).

[00730] Composto 150b (0,53 g, 1,89 mmol) foi em seguida condensado para hidantoína 150c (0,27 g, 41%) como um sólido cinza, ^1H RMN: (DMSO- d_6 400 MHz): δ 10,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,38-1,16 (m, 5H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,87-0,86 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H).

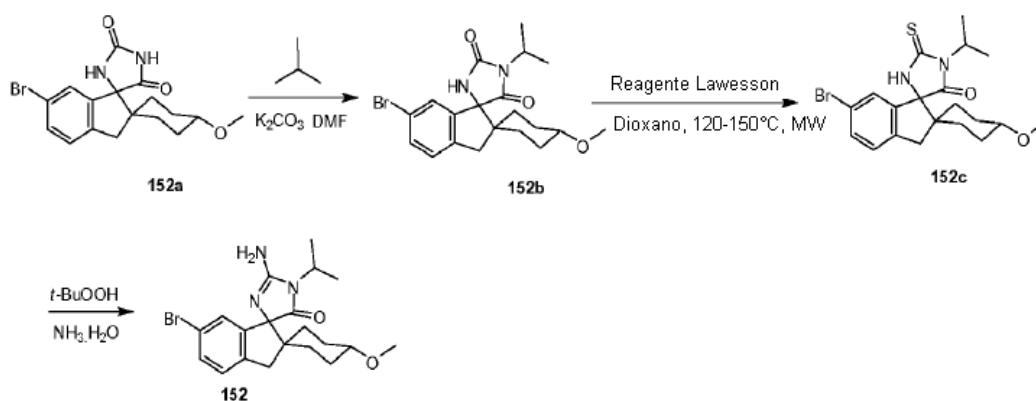
[00731] Uma mistura de composto 150c (160 mg, 0,46 mmol), TBSCl (104 mg, 0,69 mmol) e imidazol (78 mg, 1,15 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas até a secura. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) para fornecer o composto 150d (94 mg, 44%) como um sólido branco. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,36-7,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,05-1,86 (m, 2H), 1,86-1,57 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 3H), 1,41-1,21 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,88-0,86 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H), 0,09 (s, 6H).

[00732] Em seguida, o composto 150d (60 mg, 0,129 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (52 mg, 0,129 mmol) em tolueno (5 mL) para fornecer o composto 150e (38 mg, 61%) como um sólido amarelo. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,95-1,29 (m, 10H), 0,88-0,76 (m, 11H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,01 (s, 6H).

[00733] Composto 150e (40 mg, 0,083 mmol) foi dimetilado com MeI (1 mL, excessivo) e K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol) em MeCN (2 mL) para fornecer o composto 150f (25 mg, impuro), que foi convertido para composto 150g (20 mg), que foi usado na próxima etapa diretamente sem purificação.

[00734] Finalmente, composto 150g (20 mg, 0,042 mmol) em HCl/MeOH (5 N, 5 mL) foi agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 150 (2,4 mg, 11% durante 3 Etapas), LC-MS: t_R = 1,025 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 364,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,27-7,21 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,62-1,24 (m, 7H), 0,91-0,83 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H); e composto 151 (2,3 mg, 10% durante 3 Etapas), LC-MS: t_R = 1,073 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 364,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,28-7,21 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 5H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 5H), 1,57-1,39 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,73-0,68 (m, 2H).

Exemplo 115. Síntese de Composto 152



Procedimento para a Preparação de composto 152b

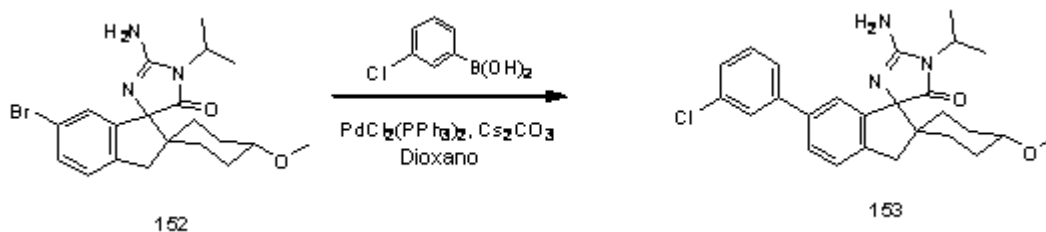
[00735] A uma solução de composto 152a (300 mg, 0,8 mmol) em DMF (6 mL) foram adicionados K_2CO_3 (220 mg, 0,95 mmol) e 2-iodopropano (160 mg, 0,9 mmol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 152b (300 mg, 90%) como um sólido branco.

Procedimento para a Preparação de composto 152c

[00736] Uma suspensão de composto 152b (120 mg, 0,3 mmol) e reagente de Lawesson (240 mg, 0,6 mmol) em 1,4-dioxano anidroso (5 mL) foi aquecida a 150 °C durante 60 min em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 152c como um sólido amarelo (63 mg, 50%).

Procedimento para a Preparação de composto 152

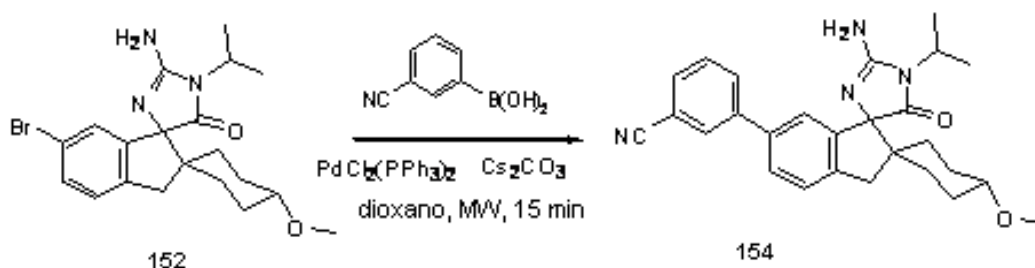
[00737] Uma solução de composto 152c (40 mg, 0,09 mmol), t-BuOOH (180 mg, 1,9 mmol) e $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mL) em EtOH (4 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 15: 1) para fornecer o composto 152 (23 mg, 60%) como um sólido branco.

Exemplo 116. Síntese de Composto 153

[00738] Uma suspensão de composto 152 (20 mg, 0,05 mmol), ácido 3-clorofenilborônico (10 mg, 0,06 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg) e Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 153 (7,9 mg, 55%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,79 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,60-7,67 (d, 2H), 7,50-7,56 (d, 1H), 7,45-7,50 (d, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,35-7,38 (s, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,14-3,25 (m, 3H), 1,94-2,13

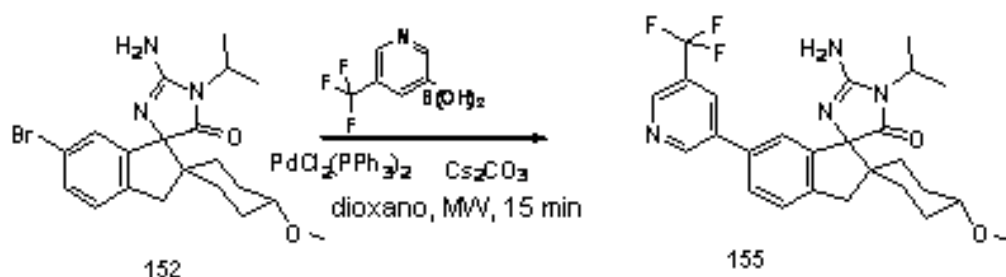
(m, 3H), 1,33-1,53 (m, 11H).

Exemplo 117. Síntese de Composto 154



[00739] De acordo com uma síntese similar de composto 153, composto 152 (10 mg, 0,024 mmol) foi acoplado com ácido 3-cianofenilborônico (4 mg, 0,024 mmol) para fornecer o composto 154 (4,3 mg, 45%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,71$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,88-7,90 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,42-7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 3H), 1,91-2,08 (m, 3H), 1,64-1,66 (m, 1H), 1,30- 1,45 (m, 10H).

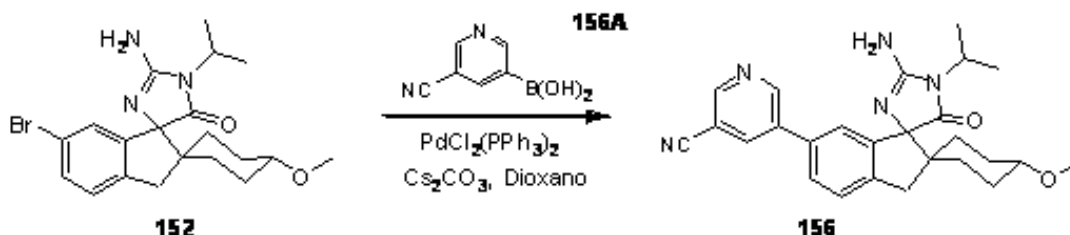
Exemplo 118. Síntese de Composto 155



[00740] De acordo com uma síntese similar de composto 153, composto 152 (10 mg, 0,024 mmol) foi acoplado com ácido 3-trifluorometil-5-piridinaborônico (6 mg, 0,024 mmol) para fornecer o composto 155 (5,3 mg, 52%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,71$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,11-3,22 (m, 3H), 1,94-2,10 (m, 3H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,31-1,47

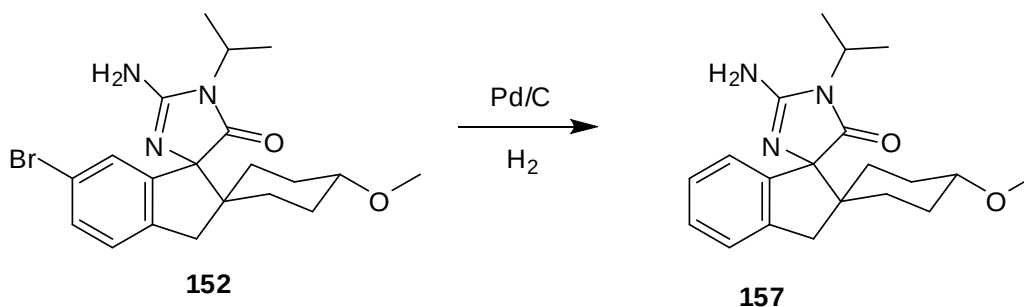
(m, 10H).

Exemplo 119. Síntese de Composto 156



[00741] De acordo com uma síntese similar de composto 153, composto 152 (10 mg, 0,024 mmol) foi acoplado com composto 156A (17 mg, 0,0714 mmol) para fornecer produto composto 156 (6 mg, 29%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,977 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 444 $[M+H]^+$. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,52 (m, 3H), 1,46 (m, 6H), 1,33 (m, 2H).

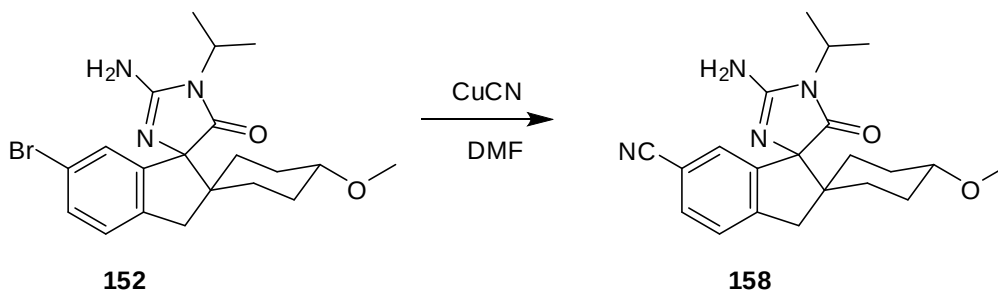
Exemplo 120. Síntese de Composto 157



[00742] A uma solução de composto 152 (20 mg, 0,048 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 157 (3,0 mg, 19%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,935 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 342 $[M+H]^+$. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,41 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,48-1,23

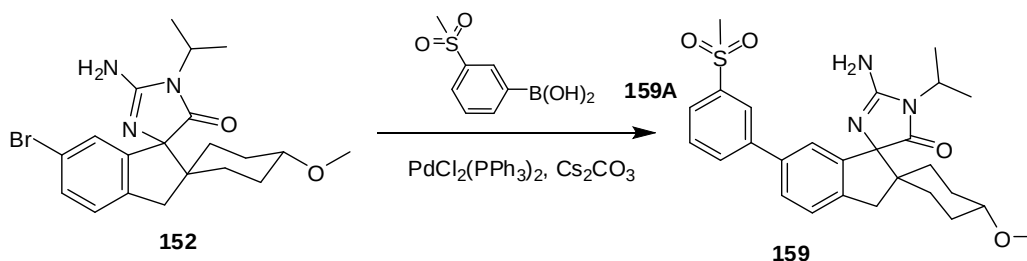
(m, 8H).

Exemplo 121. Síntese de Composto 158



[00743] Uma suspensão de composto 152 (20 mg, 0,048 mmol), CuCN (30 mg, excesso) e Pd(PPh₃)₄ (8 mg) em DMF seco (2 mL) foi aquecida sob 180 °C durante 45 min em um reator de micro-ondas CEM. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL*3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 158 (8,0 mg, 51%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,916 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 367 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,38 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 3H).

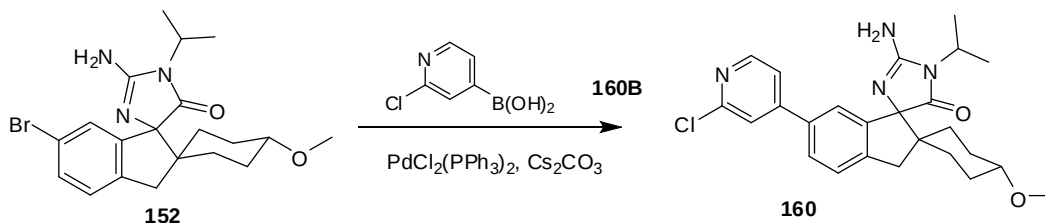
Exemplo 122. Síntese de Composto 159



[00744] De acordo com uma síntese similar de 153, composto 152 (20 mg, 0,047 mmol) foi acoplado com composto 159A (12 mg, 0,094 mmol) para fornecer o composto 159 (10,6 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,118 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,95-

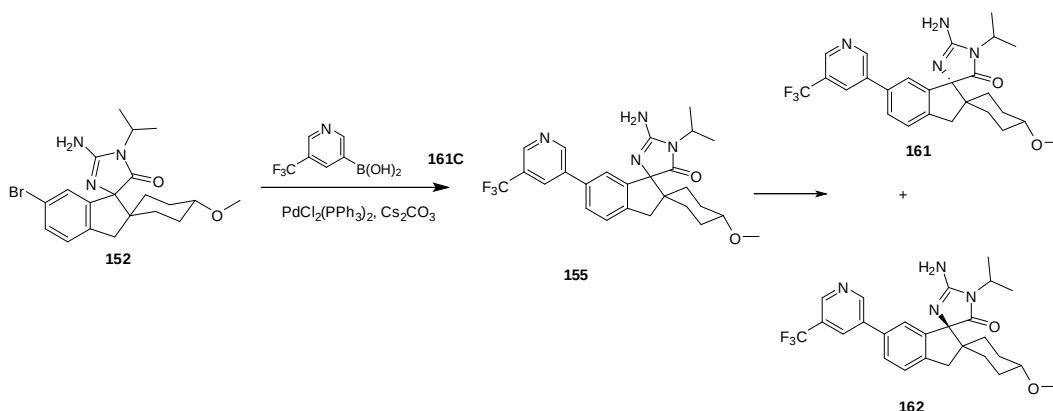
8,00 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) 3,26-3,27 (m, 1H), 3,20-3,23 (d, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 3H), 1,45-1,49 (m, 6H), 1,31-1,41 (m, 2H).

Exemplo 123. Síntese de Composto 160



[00745] De acordo com uma síntese similar de 153, composto 152 (40 mg, 0,095 mmol) foi acoplado com composto 160A (30 mg, 0,19 mmol) para fornecer o composto 160 (15,0 mg, 35%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,026 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 453 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,49 (m, 10H), 1,37 (m, 1H).

Exemplo 124. Síntese de compostos 161 e 162



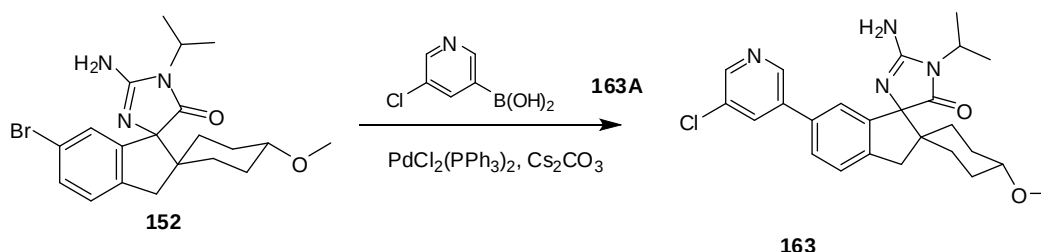
[00746] De acordo com uma síntese similar de composto 153, composto 152 (200 mg, 0,476 mmol) foi acoplado com composto 161C (137 mg, 0,714 mmol) para fornecer o composto 155 (105 mg, 47%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,164 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 487 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz):

δ 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82-7,58 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 2,17-1,94 (m, 3H), 1,57 (m, 10H), 1,37 (m, 1H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -63,915

[00747] Composto 155 (50 mg) foi separado por SFC para fornecer o composto 162 (10,30 mg) LC-MS t_R = 1,169 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: t_R = 5,16 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 1,31 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -63,96.

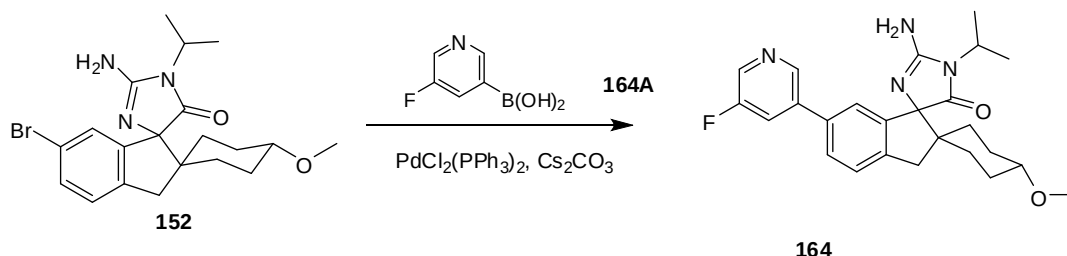
[00748] e composto 161 (11,30 mg) como um sólido branco; LC-MS t_R = 1,169 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: t_R = 6,77 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,46 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,30 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -63,96.

Exemplo 125. Síntese de Composto 163



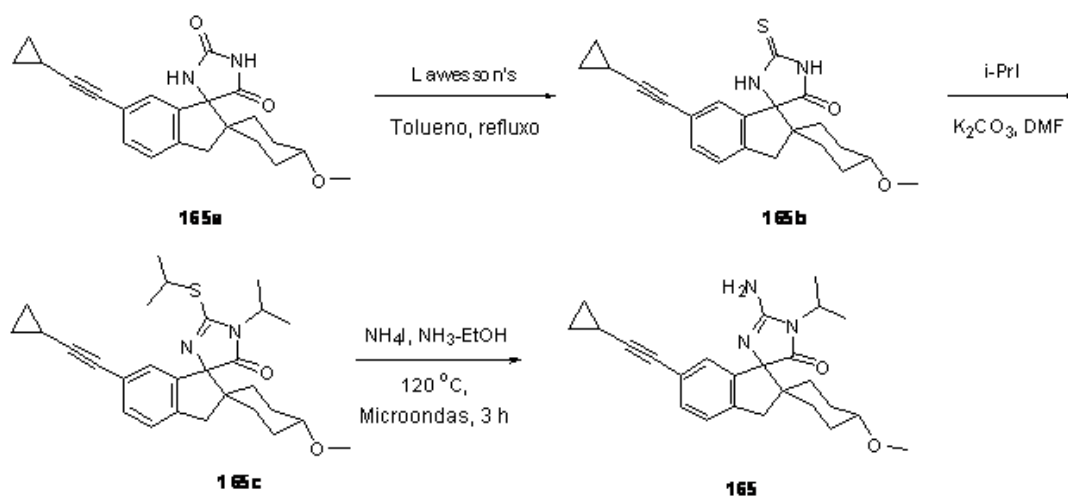
1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 10H), 1,38 (m, 1H).

Exemplo 126. Síntese de Composto 164



[00750] De acordo com uma síntese similar de composto 153, composto 152 (20 mg, 0,048 mmol) foi acoplado com composto 164A (14 mg, 0,095 mmol) para fornecer o composto 164 (5,1 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,990 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 10H), 1,36 (m, 1H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -128,30.

Exemplo 127. Síntese de Composto 165



Procedimento para a Preparação de composto 165b

[00751] Um frasco equipado com um condensador e um balão de nitrogênio foi carregado com uma mistura de composto 165a (0,50 g,

1,4 mmol), reagente de Lawesson (0,60 g, 1,5 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecido a 130 °C durante 4 horas. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 40 mL). O filtrado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: EtOAc (20:1 a 5:1) para fornecer o composto 165b (0,34 g, 64%) com 80% de pureza como um sólido marrom pálido.

[00752] LC-MS: t_R = 1,94 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 381,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a Preparação de composto 165c

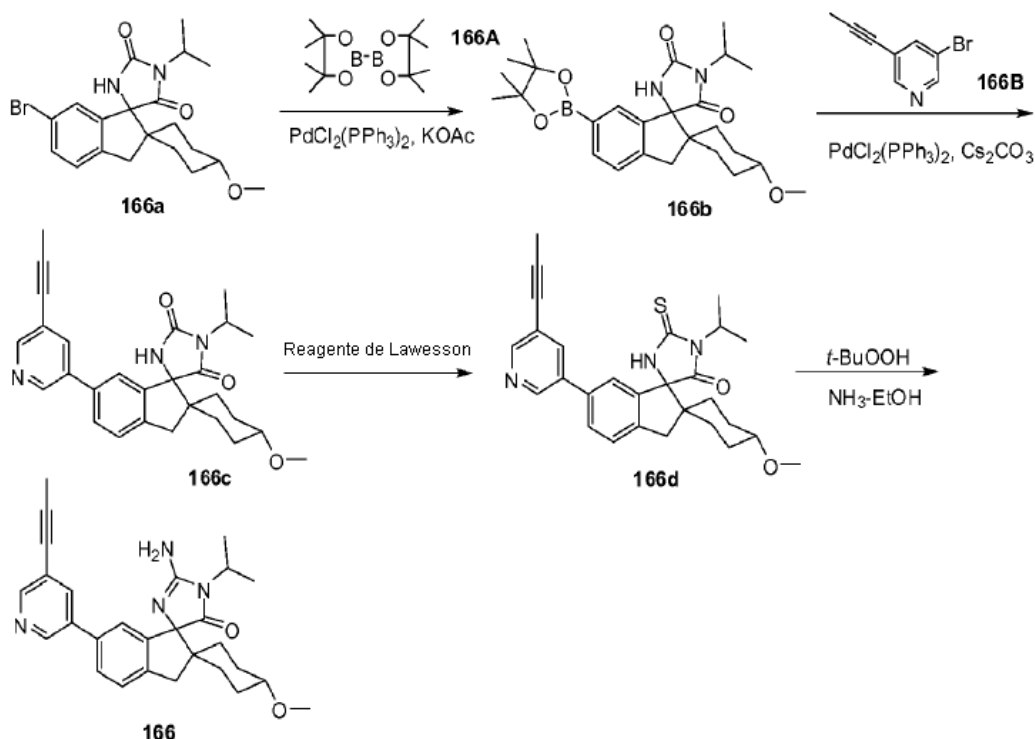
[00753] Um frasco foi carregado com o composto 165b (40 mg, 0,11 mmol), 2-iodopropano (75 mg, 0,44 mmol), K_2CO_3 (0,10 g, 0,72 mmol) e DMF (2 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 (10 mL), e o filtrado e as lavagens foram concentrados sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL). A mistura foi lavada com salmoura (2 x 20 mL). A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo para fornecer o composto bruto 165c (40 mg, 78% de rendimento bruto) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

Procedimento para a Preparação de composto 165

[00754] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 165c (40 mg, 0,086 mmol), NH_4I (0,10 g, 0,69 mmol) e uma solução de NH_3 em etanol (2 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 165 (19,0 mg, 54,3%) com a pureza de 99% como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,75 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 406,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,30

(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (s, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 3,30-3,35 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,00-3,10 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 11H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 2H).

Exemplo 128. Síntese de Composto 166



Procedimento para a preparação de Composto 166b

[00755] A uma solução de composto 166a (263 mg, 0,62 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado o composto 166A (190 mg, 0,75 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (79 mg), KOAc (182,3 mg, 1,86 mmol), a mistura foi realizada sob micro-ondas a 100°C durante 1 hora sob N_2 . Em seguida, filtrada, o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 166b (238,9 mg, 95%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 166c

[00756] O composto 166b (238,9 mg, 0,51 mmol) em um frasco de 10 mL sob N_2 foi tratado sequencialmente com o composto 3A (50 mg, 0,255 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,38 mL, 0,765

mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg). A mistura foi aquecida sob 120 °C sob N_2 em um micro-ondas CEM durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 166c (100 mg, 97%) como um sólido branco.

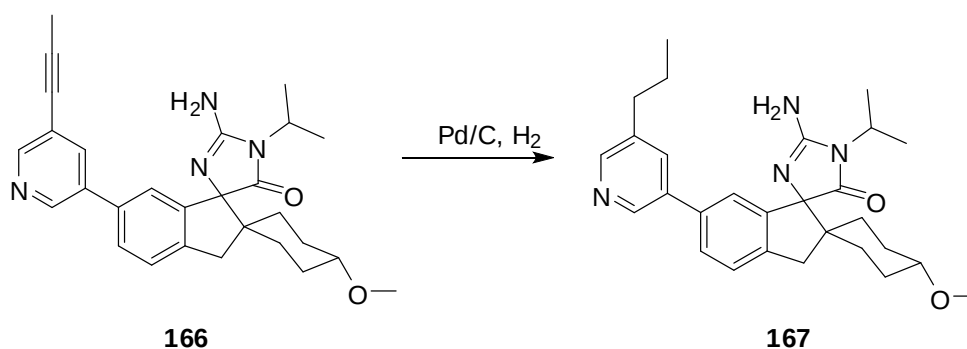
Procedimento para a preparação de Composto 166d

[00757] Uma suspensão de composto 166c (100 mg, 0,22 mmol) e reagente de Lawesson (88 mg, 0,22 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi aquecida 130 °C durante 60 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e purificadas por TLC preparativa com éter de petróleo: EtOAc=1:1 para fornecer o composto 166d (56 mg, 54%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 166

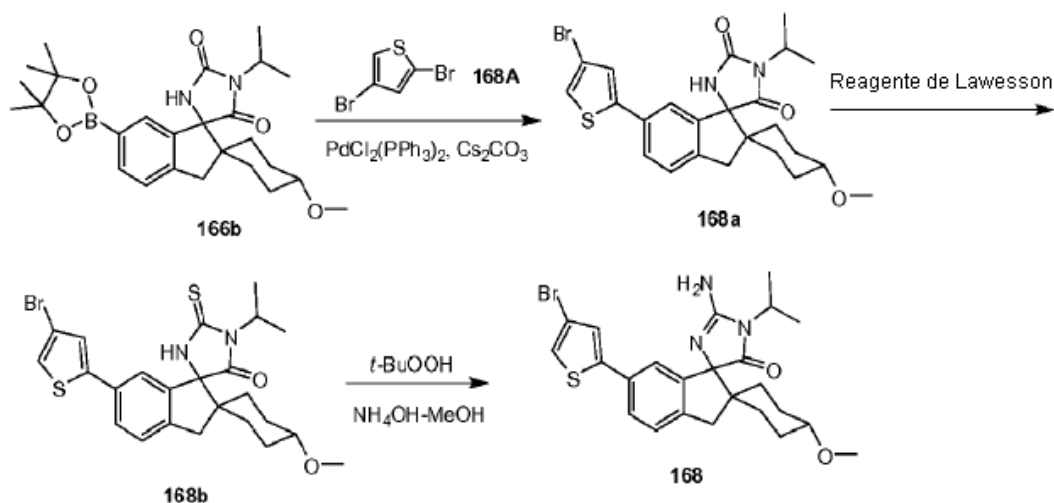
[00758] A uma solução de composto 166d (56 mg, 0,12 mmol) em uma mistura de MeOH (3 mL) e NH_4OH (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (346 mg, 2,4 mmols, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água (15 mL) e EtOAc (3 x 10 mL) foram adicionados, e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o resíduo que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 166 (5,8 mg, 11%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,014 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,40 (m, 3H), 1,36 (m, 7H), 1,21 (m, 1H).

Exemplo 129. Síntese de Composto 167



[00759] Uma solução de composto 166 (14 mg, 0,03 mmol) e Pd/C (3 mg) em MeOH (5mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, adicionado CH₂Cl₂ (20 mL), filtrada, concentrada, e purificada por HPLC preparativa (0,1% TFA como aditivo) para fornecer o composto 167 (3,0 mg, 21%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 0,917 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 461 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,37 (m, 1H), 1,05 (m, 3H).

Exemplo 130. Síntese de Composto 168

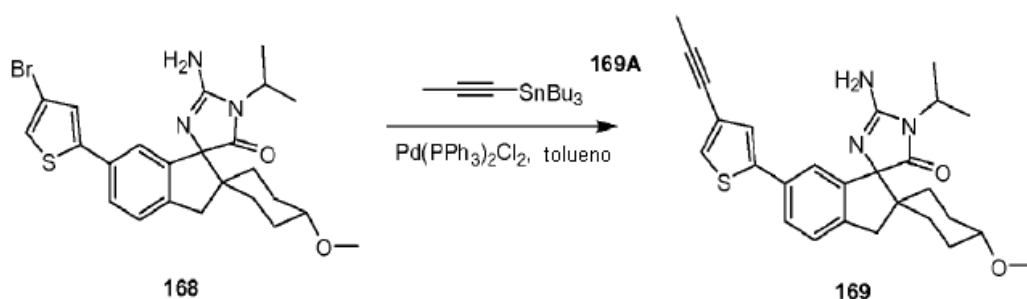


[00760] De acordo com uma síntese similar de composto 166, composto 166b (100 mg, 0,213 mmol) foi acoplado com o composto 168A (103 mg, 0,426 mmol) para fornecer o composto 168a (60 mg, 56%)

como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,326 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 503,1, 506,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3CN 400 MHz): δ 7,45-7,48 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 3H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 6H), 1,23-1,27 (m, 6H).

[00761] O composto 168a (114 mg, 0,227 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (92 mg, 0,227 mmol) para fornecer o composto 168b (80 mg, 68%) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 1,401 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 519,0, 521,0 $[M+H]^+$. Composto 168b (80 mg, 0,154 mmol) foi em seguida convertido no composto 168 (3,4 mg, 34%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,070 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 502,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,53-7,56 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,30 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,19-4,25 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,38-1,43 (m, 6H), 1,18-1,36 (m, 5H).

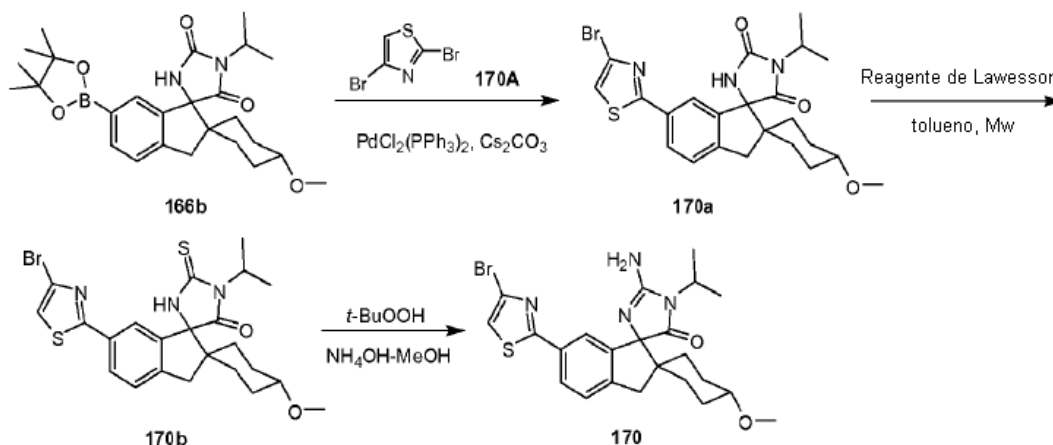
Exemplo 131. Síntese de Composto 169



[00762] Uma solução contendo o composto 168 (45 mg, 0,09 mmol) e composto 169A (89 mg, 0,27 mmol) em tolueno (1 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada a 135 °C durante 45 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo. O resíduo foi dividido por EtOAc (50 mL) e CsF aquoso (4M, 50 mL). A camada

aquosa foi extraída por EtOAc (2 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) e HPLC preparativa produziu o composto 169 (3,4 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,114 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 462,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,91-7,93 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,51-7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,19-3,28 (m, 3H), 2,03-2,13 (m, 4H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 3H), 1,33-1,42 (m, 8H).

Exemplo 132. Síntese de Composto 170

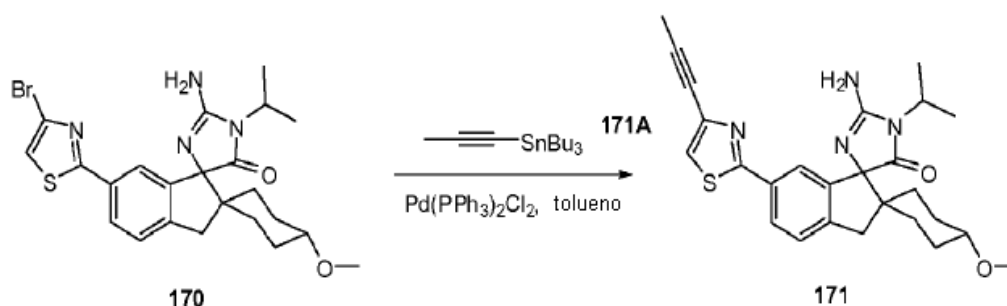


[00763] De acordo com uma síntese similar de composto 166, o composto 166b (50 mg, 0,107 mmol) foi acoplado com o composto 170A (52 mg, 0,213 mmol) para fornecer o composto 170a (40 mg, 74%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,260 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 504,1, 506,1 [M+H]⁺.

[00764] O composto 170a (100 mg, 0,20 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (81 mg, 0,20 mmol) para fornecer o composto 170b (80 mg, 78%) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 1,593 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 522,2 [M+H]⁺. O composto 170b (80 mg, 0,154 mmol) foi em seguida convertido no composto 170 com 60% de pureza (60 mg, 46%) como um sólido branco. 15 mg do

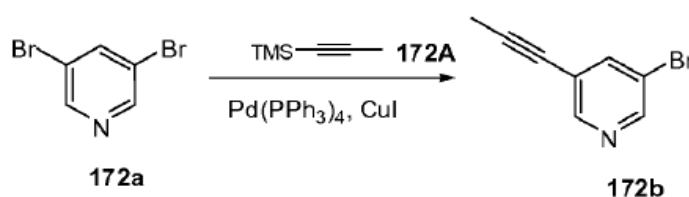
produto foram também purificados por HPLC preparativa para fornecer o composto 170 (5,3 mg, 58%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,044 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 503,1, 505,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,93-7,95 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,52-1,54 (m, 3H), 1,47-1,50 (m, 3H), 1,32-1,39 (m, 5H).

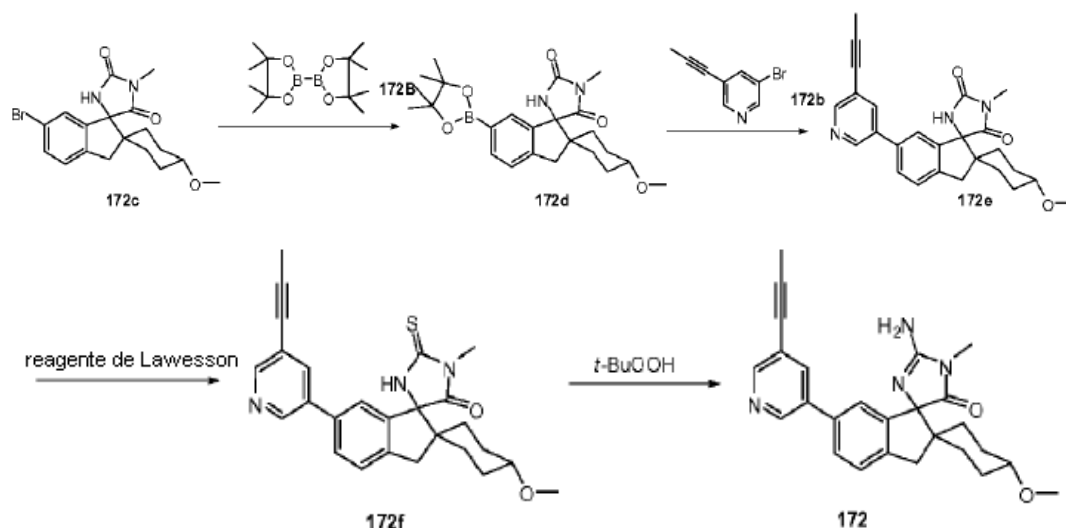
Exemplo 133. Síntese de Composto 171



[00765] De acordo com uma síntese similar de composto 169, o composto 170 (50 mg, 0,1 mmol) foi acoplado com o composto 171A (99 mg, 0,3 mmol) para fornecer o composto 171 (9,4 mg, 20%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,158 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 463,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,40-7,42 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 2H), 1,92-1,94 (m, 1H), 1,87-1,89 (m, 3H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 3H), 1,19-1,27 (m, 5H), 1,13-1,17 (m, 2H).

Exemplo 134. Síntese de Composto 172





Procedimento para a preparação de Composto 172b

[00766] Uma mistura de composto 172a (1 g, 4,22 mmols), composto 172A (474 mg, 4,22 mmols), CuI (241 mg, 1,27 mmol), Et₃N (1,4 g, 13,9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (244 mg, 0,21 mmol) em tolueno (200 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi secada, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (hexanos: EtOAc = 100: 1) para fornecer o composto 172b (200 mg, 24%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,48 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H).

Procedimento para a preparação de Composto 172d

[00767] A uma solução de composto 172c (120 mg, 0,31 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi adicionado o composto 172B (93,3 mg, 0,37 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg), KOAc (91,1 mg, 0,93 mmol), a mistura foi realizada sob micro-ondas a 100 °C durante 1 hora sob N₂. Em seguida, filtrada, o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 172d (100 mg, 74%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 172e

[00768] PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg) em um frasco de 10 mL sob N₂ foi tratado sequencialmente com o composto 172d (224,6 mg, 0,51

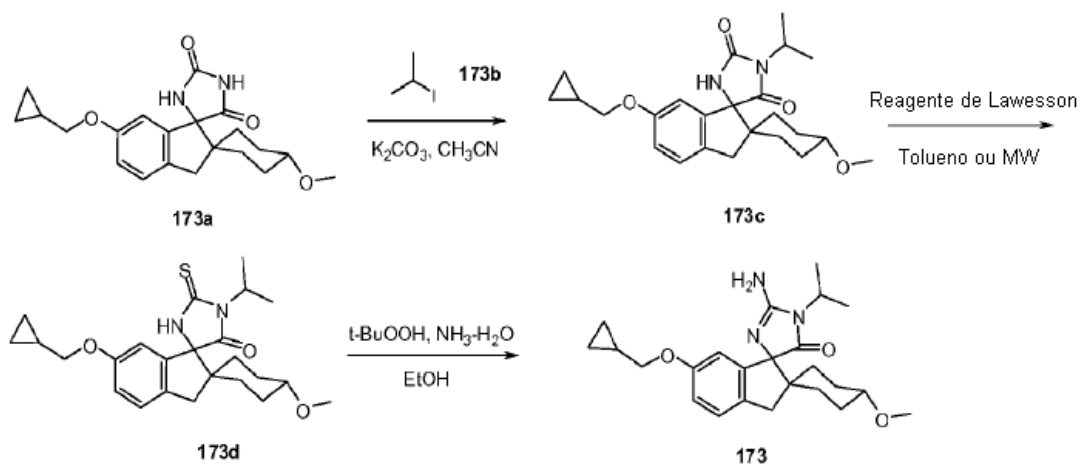
mmol), em 1,4-dioxano (2 mL), e composto 172b (50 mg, 0,225 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 0,38 mL, 0,765 mmol). A mistura foi aquecida sob 120 °C a N_2 sob micro-ondas durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 172e (100 mg, 91%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 172f

[00769] Uma suspensão de composto 172e (49 mg, 0,11 mmol) e reagente de Lawesson (46 mg, 0,11 mmol) em tolueno anidroso (2 mL) foi aquecida 140 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e purificadas por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 172f (30 mg, 59%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 172

[00770] A uma solução de composto 172f (30 mg, 0,067 mmol) em uma mistura de MeOH (3 mL) e NH_4OH (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (128 mg, 1,35 mmol, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água (15 mL) e EtOAc (3 x 10 mL) foram adicionados, e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 172 (13,4 mg, 46%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,894 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,43 (m, 6H).

Exemplo 135. Síntese de Composto 173Procedimento para a preparação de Composto 173c

[00771] A uma solução de composto 173a (30 mg, 0,08 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (22,3 mg, 0,16 mmol), e composto 173b (9,6 mg, 0,08 mmol), a mistura foi agitada a 80 °C durante 15 minutos em micro-ondas, o precipitado foi filtrado, o filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 173c (23 mg, 68%) como um sólido branco. ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (m, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,67-3,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,0-1,90 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,26-1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,68-0,58 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de Composto 173d

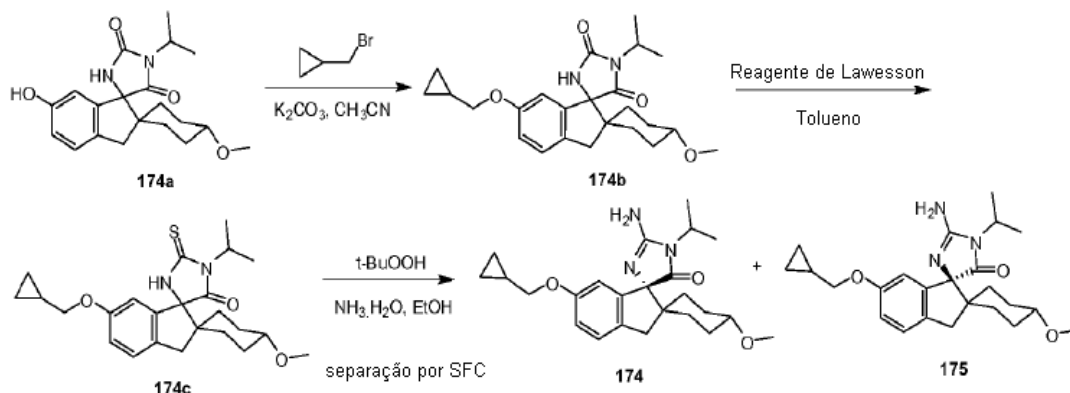
[00772] A uma solução de composto 173c (23 mg, 0,055 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (24,7 mg, 0,06 mmol) sob N_2 , a mistura foi agitada a 130 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 40 minutos. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 173d (15 mg, 63%) como

um sólido branco. LCMS : t_R =1,504 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 429,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 173

[00773] A uma solução de composto 173d (15 mg, 0,035 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado t-BuOOH (0,5 mL) e $NH_3 \cdot H_2O$ (1,5 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi completada detectando por LCMS. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e em seguida por HPLC preparativa para fornecer o composto 173 (3,0 mg, 20%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,867 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 412,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51(s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,53-1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44-1,39 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 4H), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,33-0,32 (m, 2H)

Exemplo 136. Síntese de compostos 174 e 175



Procedimento para a preparação de composto 174b

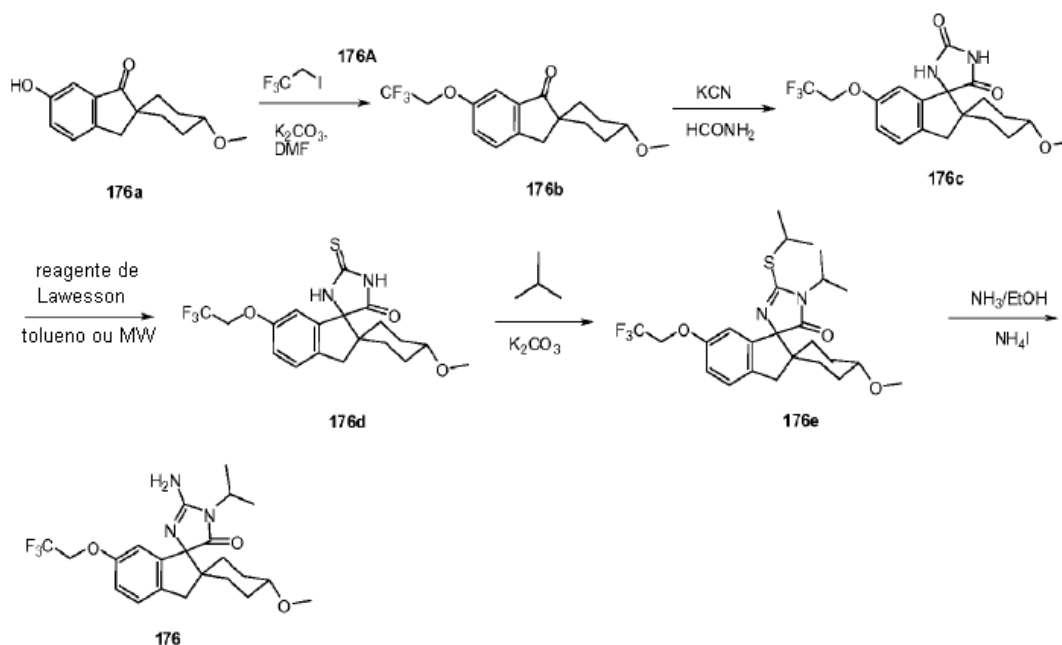
[00774] A uma solução de composto 174a (150 mg, 0,41 mmol) em CH_3CN anidro (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (115,6 mg, 0,82 mmol) e bromometil-ciclopropano (62,6 mg, 0,46 mmol). A suspensão resultante foi agitada a 60 °C durante 5 horas. O precipitado foi filtrado e o

filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1 para fornecer o composto 174b (100 mg, 55%); LC-MS: t_R = 1,216 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 413,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de compostos 174 e 175

[00775] A mesma síntese para composto 173 foi aplicada para esta síntese, e o composto 174b (100 mg, 0,24 mmol) forneceu o composto 174c (67 mg, 65%), que foi convertido no composto 173. SFC preparativa para fornecer o composto 174 (12,8 mg, 11%); LC-MS: t_R = 0,988 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 412,1 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 6,26 min em 16 minutos de cromatografia, ee% = 100%, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,25-7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,82 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,40-4,10 (m, 1H), 3,80-3,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,50-1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40-1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35-1,15 (m, 5H), 0,70-0,50 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H); e composto 175 (10,0 mg, 15%), LC-MS: t_R = 0,992 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 412,1 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 7,76 min em 16 minutos de cromatografia, ee% = 98%. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,13-7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83-6,74 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,70-3,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,35-1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25-1,05 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 4H), 0,60-0,40 (m, 2H), 0,30-0,11 (m, 2H).

Exemplo 137. Síntese de Composto 176



Procedimento para a preparação de Composto 176b

[00776] A uma solução de composto 176a (500 mg, 2,02 mmols) em DMF (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (559 mg, 4,04 mmols), e composto 176A (516,6 mg, 2,22 mmols), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi adicionada com H_2O (10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 176b (400 mg, 60%) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação, ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,33 (dd, J = 8,0, 40,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 176

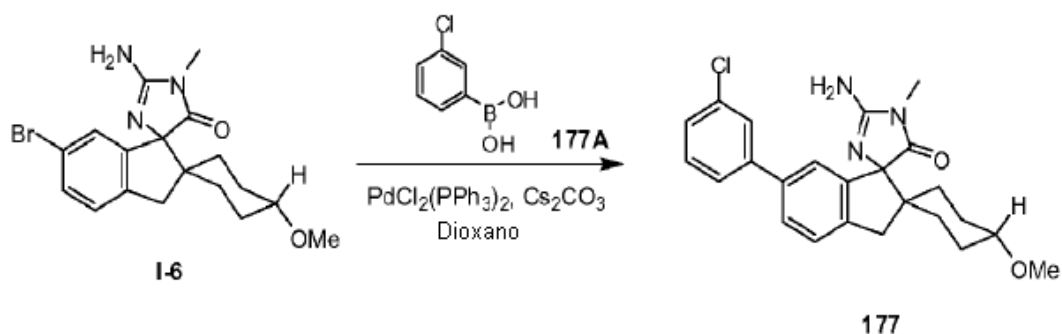
[00777] De acordo com uma síntese similar à Acilguanidina I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 176b (400 mg, 1,21 mmol), foi condensado à hidantoína 176c (80 mg, 16%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,080 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 399,1 $[M+H]^+$.

[00778] O composto 176c (50 mg, 0,12 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (50,7 mg, 0,12 mmol) para produzir o composto 176d (25 mg, 50%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,250 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 415,1[M+H]⁺.

[00779] O composto 176d (25 mg, 0,06 mmol) foi em seguida dialquilado com 2-iodo-propano (40,7 mg, 0,24 mmol) para fornecer o composto 176e (15 mg, 50%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,726 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 499,2 [M+H]⁺.

[00780] Finalmente, o composto 176e (15 mg, 0,03 mmol) foi convertido no composto 176 (0,8 mg, 6%) como um sólido branco. LCMS: 694-139-1 t_R = 1,936 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 440,2 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,65(s, 1H), 4,50 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,54 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27-1,32 (m, 2H), ¹⁹FMRN: (CD₃OD 400 MHz): δ -75,806

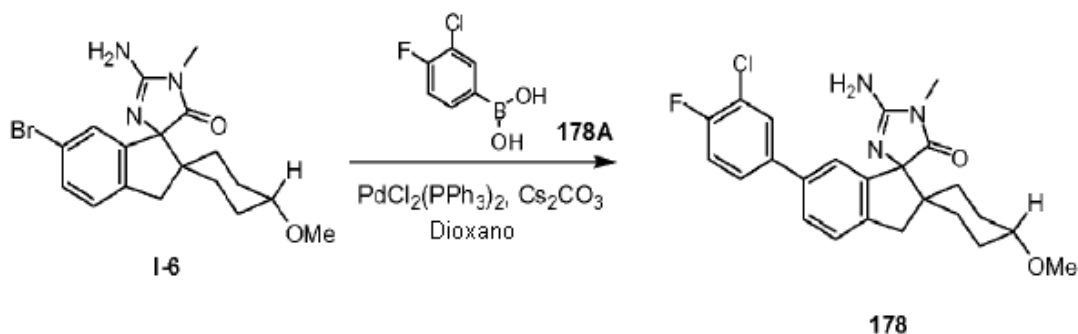
Exemplo 138. Síntese de Composto 177



[00781] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (30 mg, 0,076 mmol) foi acoplado com o composto 177A (24 mg, 0,153 mmol) para fornecer o composto 177 (15 mg, produção 47%). LC-MS t_R = 1,025 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 424,0,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,58 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,13-7,39 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,05-3,17

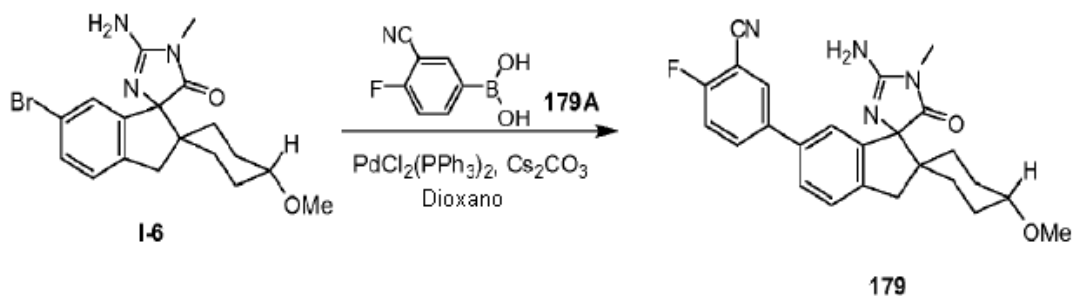
(m, 6H), 1,92-2,07 (m, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,19-1,45 (m, 5H).

Exemplo 139. Síntese de Composto 178



[00782] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, o composto I-6 (25 mg, 0,06 mmol) foi acoplado com o composto 178A (21 mg, 0,12 mmol) para fornecer o composto 178 (9,1 mg, 32%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,012 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 442,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,56 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,96-3,07 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,74-1,93 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,17-1,30 (m, 4H).

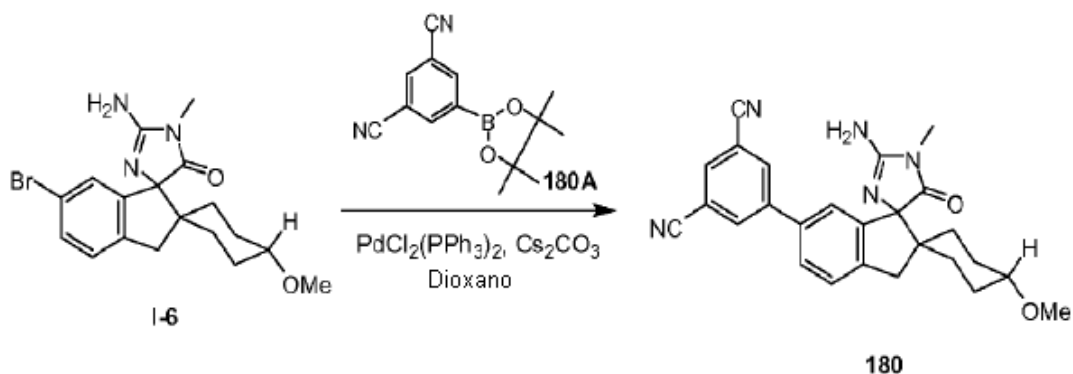
Exemplo 140. Síntese de Composto 179



[00783] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 foi acoplado com o composto 179A (17 mg, 0,103 mmol) para fornecer o composto 179 (5,6 mg, produção 25%). LC-MS t_R = 0,956 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 433,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,42-

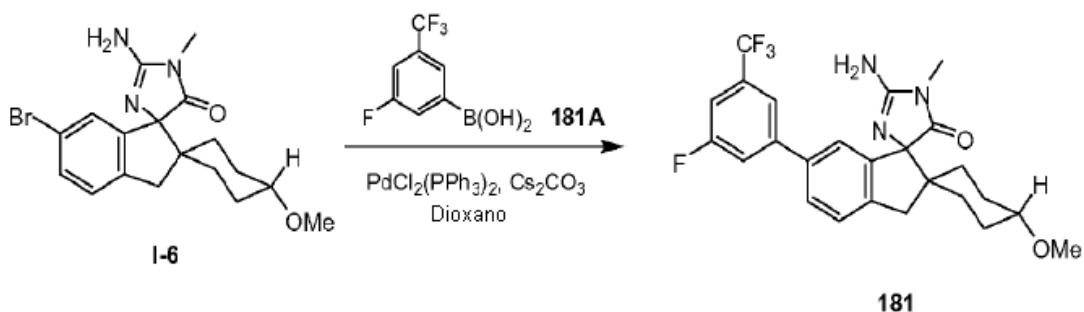
1,17 (m, 4H)

Exemplo 141. Síntese de Composto 180



[00784] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 foi acoplado com o composto 180A (32 mg, 0,128 mmol) para fornecer o composto 180 (4,4 mg, produção 20%). LC-MS t_R = 1,056 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 440,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,19 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,43-3,32 (m, 3H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H).

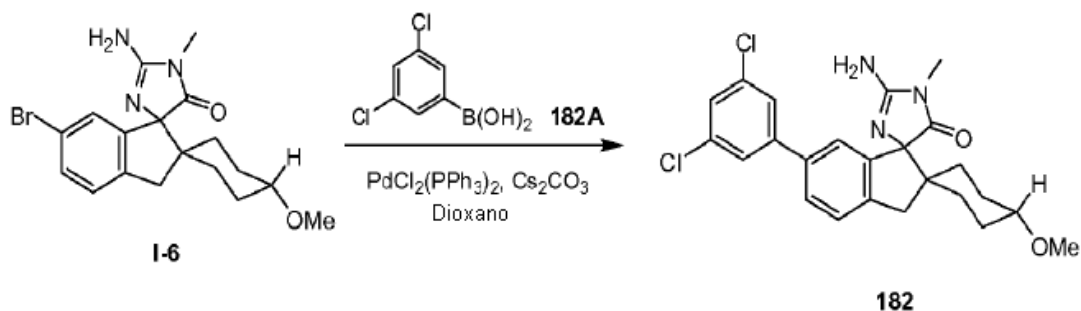
Exemplo 142. Síntese de Composto 181



[00785] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 181A (21,2 mg, 0,102 mmol) para fornecer o composto 181 (5,6 mg, produção 25%). LC-MS t_R = 1,035 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 476,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,69-7,57 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,22-

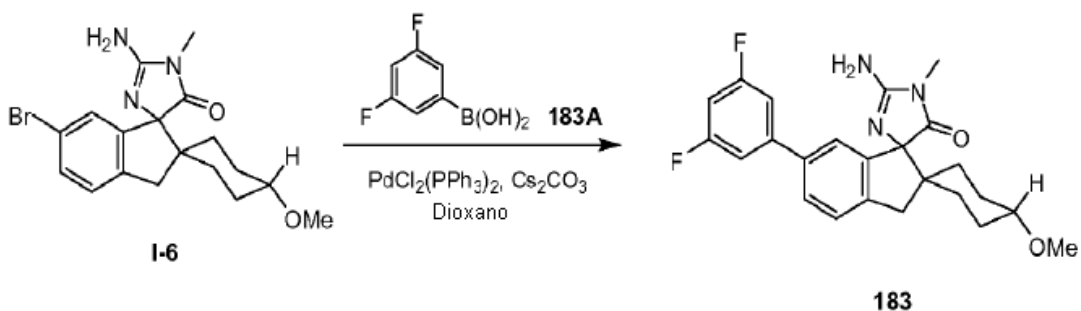
3,08 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,46-1,18 (m, 4H).

Exemplo 143. Síntese de Composto 182



[00786] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 182A (19 mg, 0,102 mmol) para fornecer o composto 182 (1,56 mg, produção de 7%). LC-MS t_R = 1,071 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 458,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,38-7,31 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 5H), 1,85-1,98 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

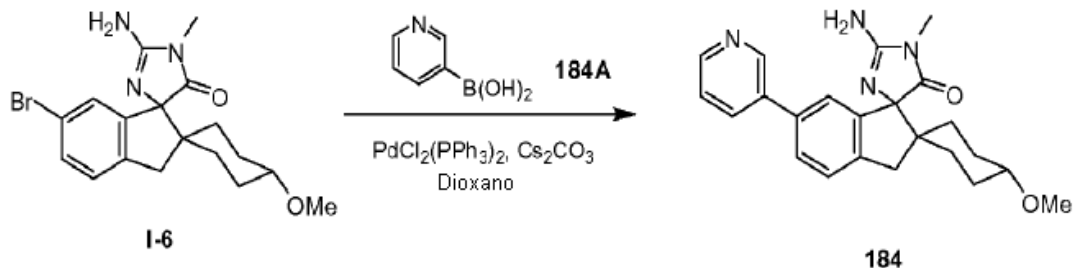
Exemplo 144. Síntese de Composto 183



[00787] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 183A (16 mg, 0,102 mmol) para fornecer o composto 183 (3,8 mg, produção 18%). LC-MS t_R = 0,989 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 426,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m,

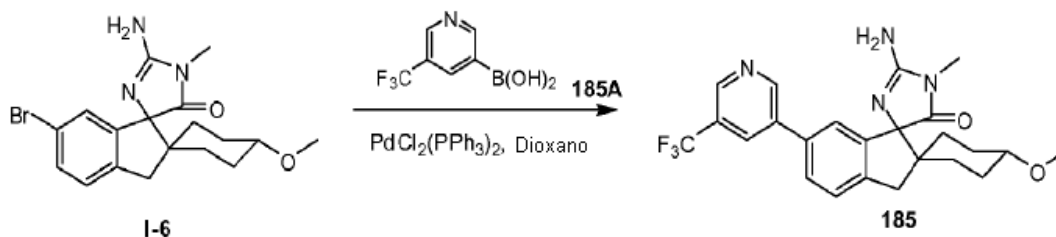
1H), 1,69 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 4H).

Exemplo 145. Síntese de Composto 184



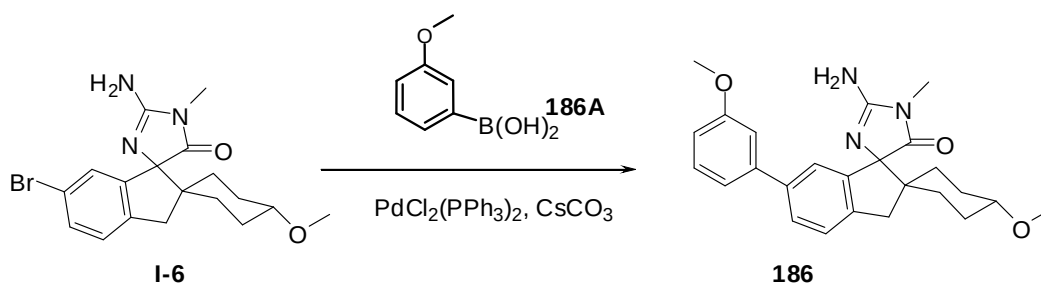
[00788] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 184A (13 mg, 0,102 mmol) para fornecer o composto 184 (3,9 mg, produção 20%). LC-MS t_R = 0,737 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 391,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59-7,44 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,11-3,22 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,95-2,09 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,29-1,42 (m, 4H).

Exemplo 146. Síntese de Composto 185



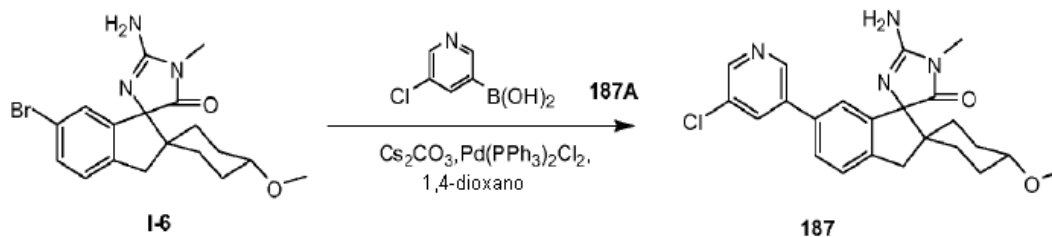
[00789] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (25 mg, 0,064 mmol) foi acoplado com o composto 185A (24 mg, 0,13 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) para fornecer o composto 185 (15 mg, 51%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,072 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,12-3,29 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,33-1,50 (m, 5H).

Exemplo 147. Síntese de Composto 186

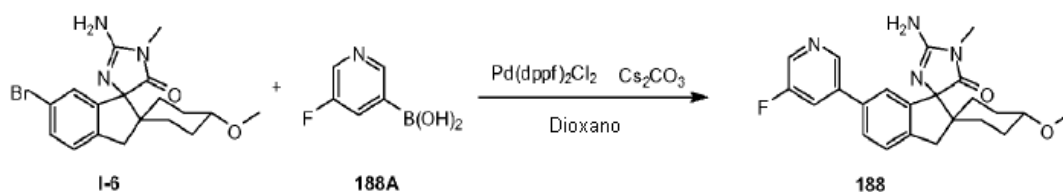


[00790] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, o composto I-6 (25 mg, 0,064 mmol) foi acoplado com o composto 186A (15 mg, 0,095 mmol) para produzir o composto 186 (7,2 mg, 28%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,969 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,65-7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 3,06-1,82 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 5H).

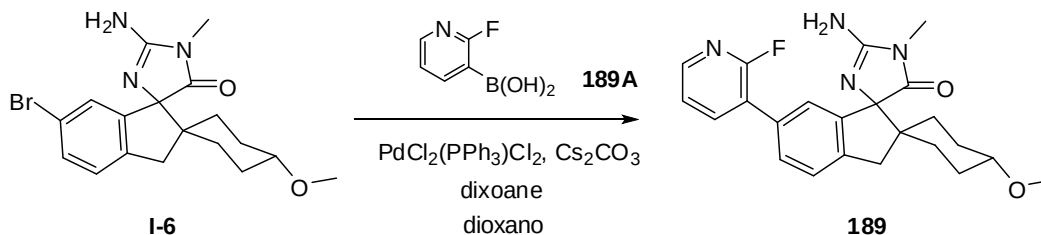
Exemplo 148. Síntese de Composto 187



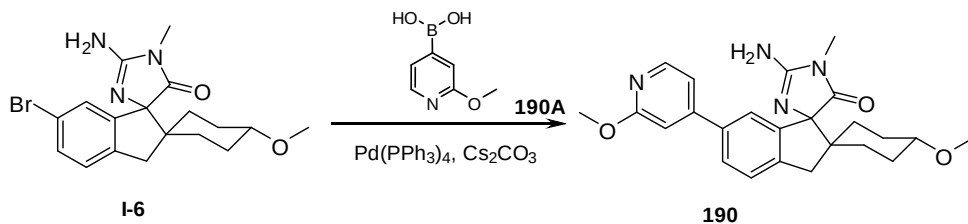
[00791] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, o composto I-6 (20 mg, 0,05 mmol) foi acoplado com o composto 187A (15,7 mg, 0,10 mmol) para produzir o composto 187 (2 mg, 10%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,047 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 7,48-8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 4H), 1,15-1,25 (m, 1H).

Exemplo 149. Síntese de Composto 188

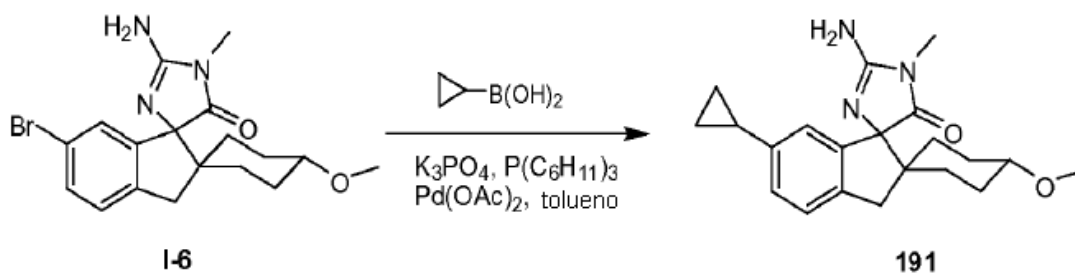
[00792] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, o composto I-6 (20 mg, 0,052 mmol) foi acoplado com o composto 188A (7 mg, 0,052 mmol) para produzir produto composto 188 (10,0 mg, 48%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 3,580 min em 7 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 409,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,8043 (s, 3H), 3,26-3,38 (m, 6H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,32-1,52 (m, 5H).

Exemplo 150. Síntese de Composto 189

[00793] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, o composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 189A (18 mg, 0,13 mmol) para fornecer o composto 189 (2,9 mg, 14%). LC-MS: t_R = 0,922 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 409,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,07-8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,43-7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,26-3,23 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 3H), 3,02-2,96 (s, 3H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,58-1,51 (t, 1H), 1,37-1,27 (m, 1,5H), 1,21-1,16 (m, 1,7H).

Exemplo 151. Síntese de Composto 190

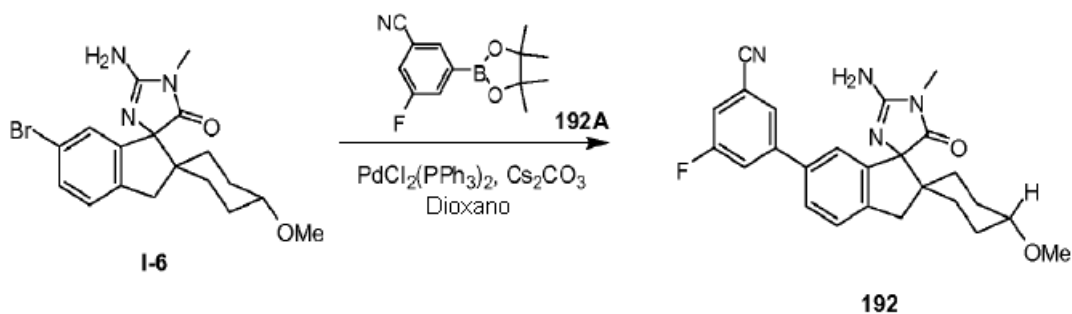
[00794] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrito no exemplo 27, composto I-6 (20 mg, 0,05 mmol) foi acoplado com o composto 190A (12 mg, 0,08 mmol) para fornecer o composto 190 (8 mg, 37%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,846 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 421,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (metanol- d_4 400 MHz TMS): δ 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (br, 1H), 7,17 (br, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,53-1,31 (m, 5H).

Exemplo 152. Síntese de Composto 191

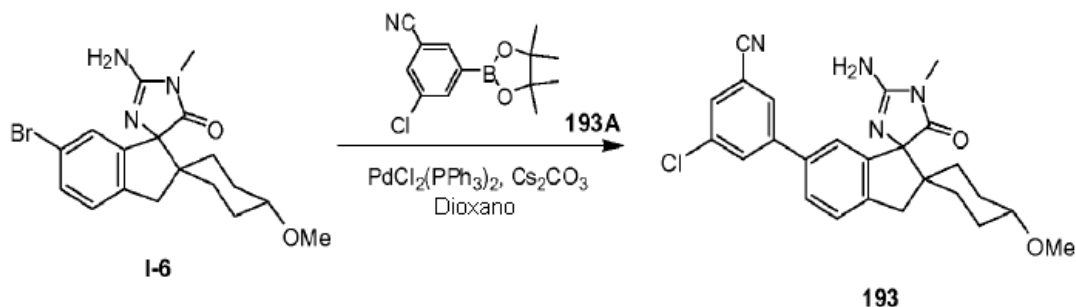
[00795] A uma suspensão de composto I-6 (39,1 mg, 0,1 mmol), ácido ciclopropilborônico (11,2 mg, 0,13 mmol), K_3PO_4 (75 mg, 0,35 mmol) e triciclo-hexilfosfina (5,6 mg, 0,02 mmol) em tolueno e água (3 mL/100 μ L) foi adicionado $Pd(OAc)_2$ (3,0 mg, 0,01 mmol) sob uma atmosfera de N_2 , a mistura resultante foi aquecida em um tubo selado a 100 °C durante 1 dia. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e lavada com salmoura (10 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto

191 (2,3 mg, 6%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,925 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 354,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,07-7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,11 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90-2,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,32 (m, 3H), 1,26 (m, 3H), 0,85 (q, 2H), 0,55 (q, 2H).

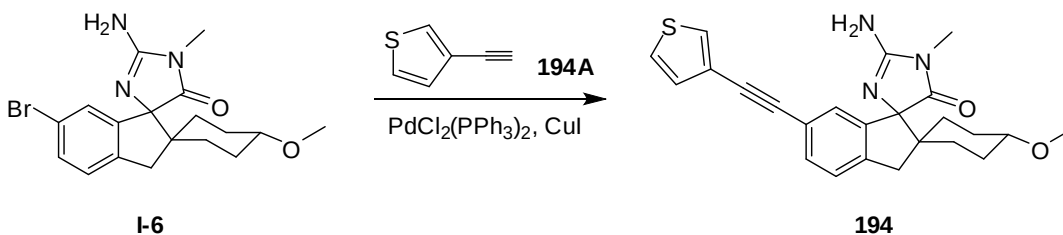
Exemplo 153. Síntese de Composto 192



[00796] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) em um frasco de 10 mL sob uma atmosfera de nitrogênio foi tratado sequencialmente com o composto I-6 (25 mg, 0,06 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,09 mL, 0,18 mmol) e composto 192A (31,5 mg, 0,12 mmol). A mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM sob uma atmosfera de nitrogênio durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) e HPLC preparativa para fornecer o composto 192 (5,6 mg, 20%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,958 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 433,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400MH): δ 7,83 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,81-2,04 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,25-1,46 (m, 4H)

Exemplo 154. Síntese de Composto 193

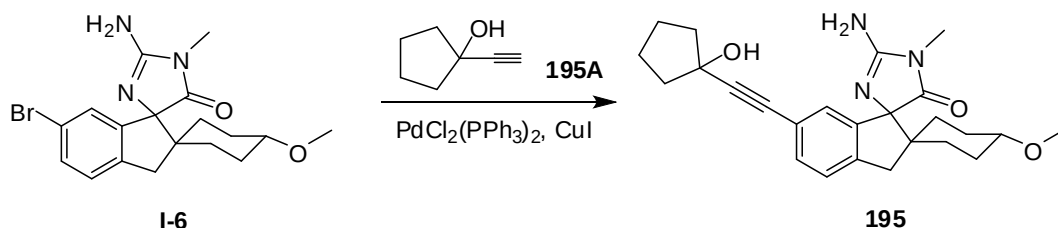
[00797] De acordo com uma síntese similar de composto 192, o composto I-6 (20 mg, 0,051 mmol) foi composto com éster borônico 193A (40 mg, 0,153 mmol) para fornecer o composto 193 (1,8 mg, produção 8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,999 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 449,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,66 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,21-3,01 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

Exemplo 155. Síntese de Composto 194

[00798] O composto I-6 (16 mg, 0,041 mmol) foi dissolvido em Et_3N (5 ml) e Et_2NH (1 ml), a mistura resultante foi desgaseificada e purgada com nitrogênio por três vezes. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2 mg, 0,003 mmol) e CuI (0,57 mg, 0,003 mmol) foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio e o sistema foi desgaseificado novamente. 3-etiniltiofeno (194A) (11 mg, 0,10 mmol) foi adicionado por seringa. O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida foi aquecido a 50 ~ 60 °C durante 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) e RP-HPLC preparativa para produzir o composto 194 (1,9 mg, 11%) como um só-

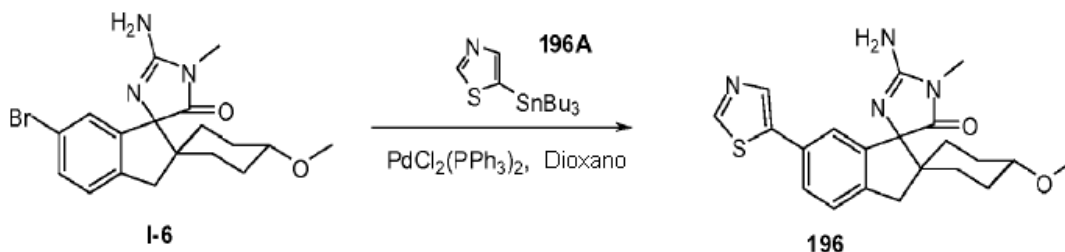
lido branco. LC-MS t_R = 0,995 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 420,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,60 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,17 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 2H).

Exemplo 156. Síntese de Composto 195



[00799] De acordo com uma síntese similar de composto 194, composto I-6 (16 mg, 0,041 mmol) foi acoplado com 1-etinilciclopentanol (195A) (23 mg, 0,204 mmol) para produzir o composto 195 (3,7 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,057 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,29-7,30 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,14-3,27 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 6H), 1,78-1,86 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,27-1,43 (m, 4H).

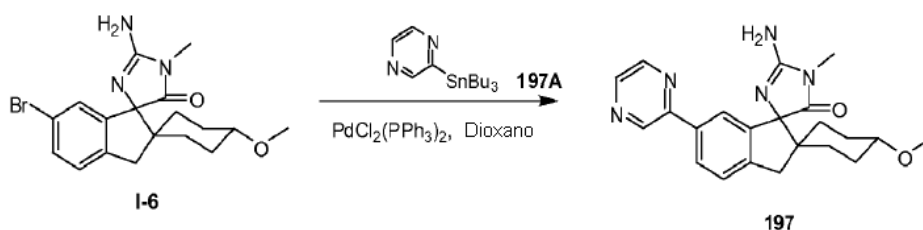
Exemplo 157. Síntese de Composto 196



[00800] A uma solução de composto I-6 (50 mg, 0,127 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi adicionado o composto 196A (120 mg, 0,314 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,014 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 125 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 45 minutos. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, e o resí-

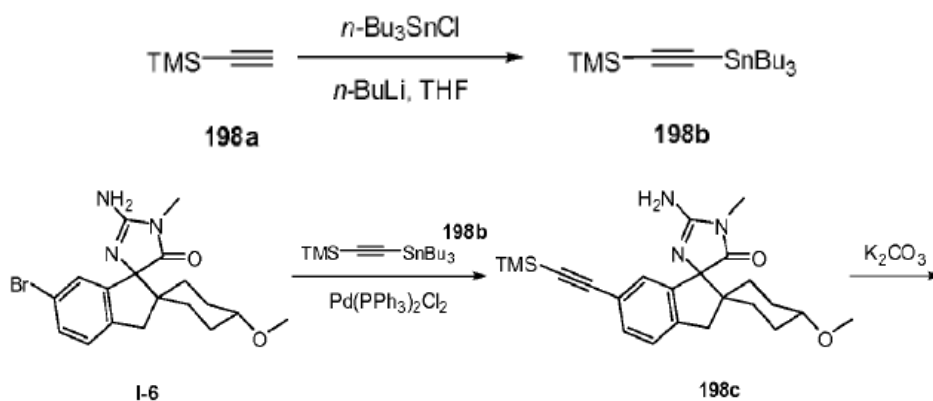
duo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 196 (3,4 mg, 6,7%). LC-MS: t_R = 0,894 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 397,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56-7,58 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,50 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,09-3,11 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 1H), 1,16-1,36 (m, 6H).

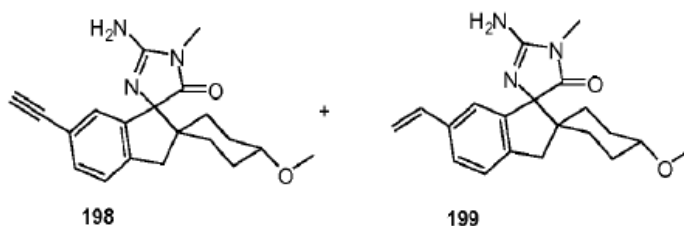
Exemplo 158. Síntese de Composto 197



[00801] De acordo com uma síntese similar de composto 196, o composto I-6 (25 mg, 0,064 mmol) foi acoplado com o composto 197A (59 mg, 0,16 mmol) para fornecer o composto 197 (1,3 mg, 5%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,948 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 392,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,38-1,19 (m, 5H).

Exemplo 159. Síntese de compostos 198 e 199





Procedimento para a preparação de composto 198b

[00802] A uma solução de composto 198a (2,65 g, 27 mmols) em THF (80 mL) foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M em hexanos, 11,88 mL, 29,7 mmols) a -78 °C, e a mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 30 minutos e a 0 °C 30 minutos. Após ser resfriada para -78 °C, a mistura reacional foi tratada com *n*-Bu₃SnCl (9,67 g, 8 mL, 29,7 mmols), e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo foi dividido entre éter de dietila (100 mL) e H₂O (80 mL). A camada de éter de dietila foi lavada com salmoura (80 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e concentrada. Cromatografia rápida do bruto (Al₂O₃, petróleo) produziu o composto 198b como um óleo incolor (9,4 g, 90%).

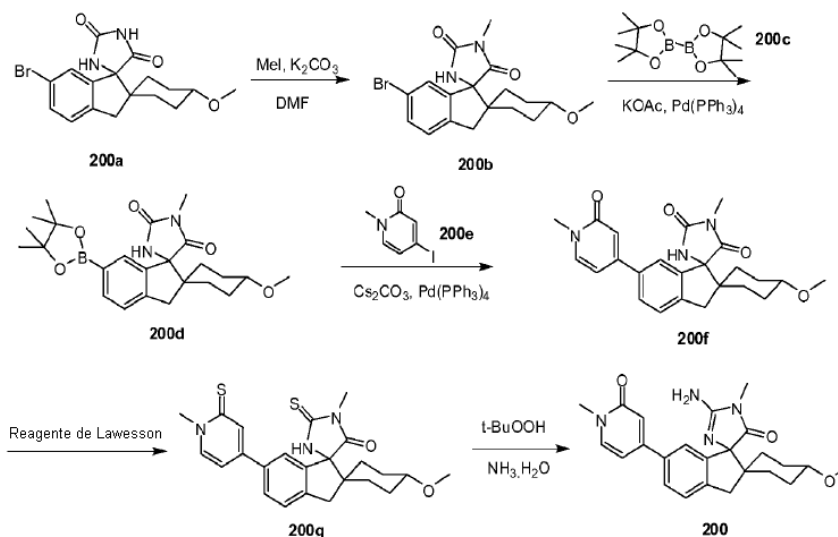
Procedimento para a preparação de composto 198c

[00803] Uma solução contendo o composto I-6 (50 mg, 0,13 mmol) e o composto 198b (246 mg, 0,635 mmol) em tolueno (4 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 30 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4M, 8 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 198c (30 mg, 58%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de compostos 198 e 199

[00804] K_2CO_3 anidroso (100 mg, 0,7 mmol) e composto 198c (30 mg, 0,07 mmol) foram suspensos em MeOH (2 mL) e agitados em temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL), lavada com salmoura (2 x 10 mL) e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidroso e concentrada até a secura. Purificação deste resíduo por HPLC preparativa (básica) produziu o composto 198 (6,80 mg, 29%), LC-MS t_R = 0,890 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 338,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,38-7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,18 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,23-1,44 (m, 4H); e by-Produto composto 199 (8,20 mg, 35%) como um sólido branco, LC-MS t_R = 0,815 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 340,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,21-7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,56-6,63 (q, 1H), 5,58-5,62 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,05-6,07 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,88-3,07 (m, 6H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,72-1,75 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,12-1,35 (m, 4H).

Exemplo 160. Síntese de Composto 200



Procedimento para a preparação de composto 200b

[00805] A uma solução de composto 200a (200 mg, 0,53 mmol) em DMF (2 mL), K_2CO_3 (116 mg, 1,06 mmol) e MeI (60 mg, 0,53 mmol) foram adicionados subsequentemente. Após agitar durante 3 horas, a mistura reacional foi diluída com água (3 mL), o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água, secado em vácuo para fornecer o composto 200b (160 mg, 77% de rendimento bruto) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Procedimento para a preparação de composto 200d

[00806] O produto bruto de composto 200b (160 mg 0,41 mmol), o composto 200c (155 mg, 0,6 mmol), KOAc (120 mg, 1,2 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol) foram suspensos em dioxano anidro (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida foi aquecido a 90 °C durante 4 horas. A mistura foi diluída com água (5 mL), extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para fornecer o produto bruto 200d, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 200f

[00807] O produto bruto de composto 200d foi dissolvido em dioxano (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. O composto 200e (96 mg, 0,41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (90 mg, 0,08 mmol) e Cs_2CO_3 (2,0 M aq. 0,5 mL) foram adicionados subsequentemente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em TLC preparativa eluindo com EtOAc para fornecer o composto 200f (50 mg, 30% de rendimento para duas etapas) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 200g

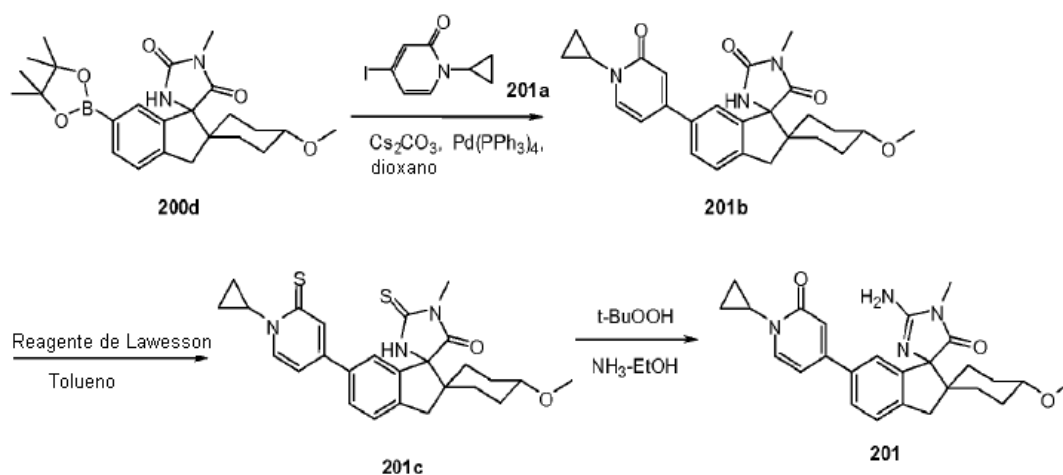
[00808] Uma solução de composto 200f (28 mg, 0,066 mmol) e reagente de Lawesson (67 mg, 0,166 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi agitada a 140 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas.

LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 200g (20 mg, 66%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 200

[00809] Uma mistura de composto 200g (20 mg, 0,044 mmol) e hidroperóxido de t-butila (122 mg, aproximadamente 65% de solução em água, 0,88 mmol) em amônia (1 mL) e MeOH (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida até a secura, que foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 200 (5,6 mg, 25%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,826 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,69-7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60-7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68-6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,11-3,21 (q, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,30-1,33 (m, 2H).

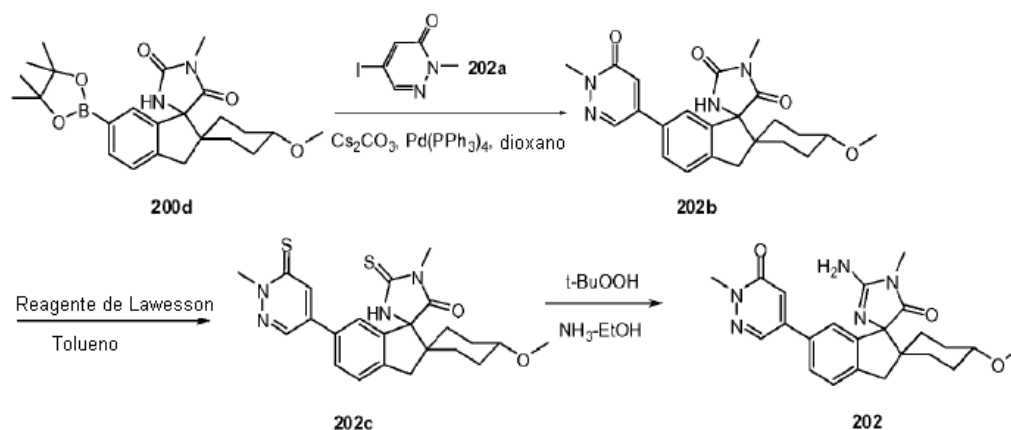
Exemplo 161. Síntese de Composto 201



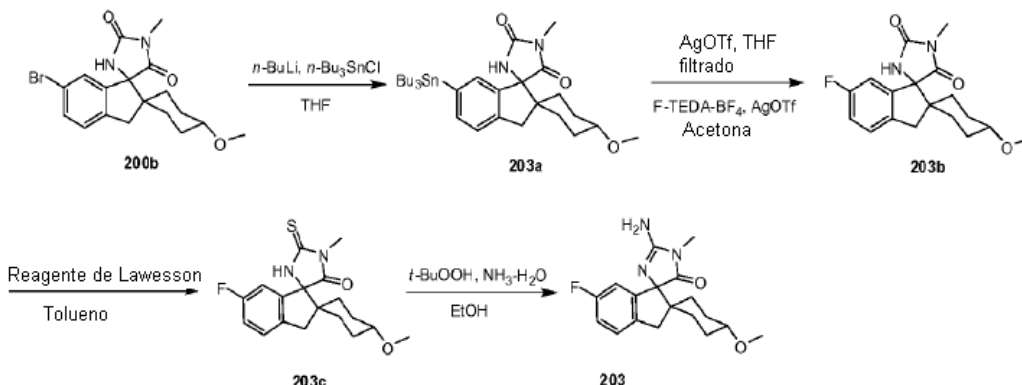
[00810] De acordo com uma síntese similar de composto 200, composto 200d foi acoplado com o composto 201a (99 mg, 0,38 mmol) pa-

ra fornecer o composto 201b (70 mg, 59% de rendimento). O composto 201b (70 mg, 0,16 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (64 mg, 0,16 mmol) para fornecer o composto 201c (20 mg, 26%), que foi convertido no composto de produto final 201 (3,5 mg, 18%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,887 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 447,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (metanol- d_4 400 MHz TMS): δ 7,70-7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,28-3,14 (m, 7H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 5H), 1,20-1,15 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 2H).

Exemplo 162. Síntese de Composto 202



[00811] De acordo com uma síntese similar de composto 200, composto 200d foi acoplado com o composto 202a (89 mg, 0,38 mmol) para fornecer o composto 202b (70 mg, 65% de rendimento). Composto 202b (70 mg, 0,17 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (67 mg, 0,17 mmol) para fornecer o composto 202c (25 mg, 33%), que foi convertido no composto de produto final 202 (3,5 mg, 14,5%). LC-MS t_R = 0,828 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (metanol- d_4 400 MHz TMS): δ 8,32 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 6H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,36-1,25 (m, 2H).

Exemplo 163. Síntese de Composto 203**Procedimento para a preparação de composto 203a**

[00812] A uma solução de composto 200b (150 mg, 0,38 mmol) em THF (5 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 0,48 mL). A mistura reacional foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Em seguida, Bu_3SnCl (150 mg, 0,45 mmol) foi adicionado e agitado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante mais 2 horas. A mistura foi aquecida até $10\text{ }^\circ\text{C}$ e saciada pela adição com NH_4Cl saturado (5 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As frações orgânicas foram concentradas para fornecer o composto bruto 203a (230 mg, 100% bruto) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 203b

[00813] Uma suspensão de composto 203a (230 mg, 0,4 mmol), F-TEDA-BF_4 (170 mg, 0,48 mmol) e AgOTf (200 mg, 0,8 mmol) em acetona anidrosa (5 mL) foi agitada a $15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (1: 1) para fornecer o composto 203b (62 mg, 50%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 203c

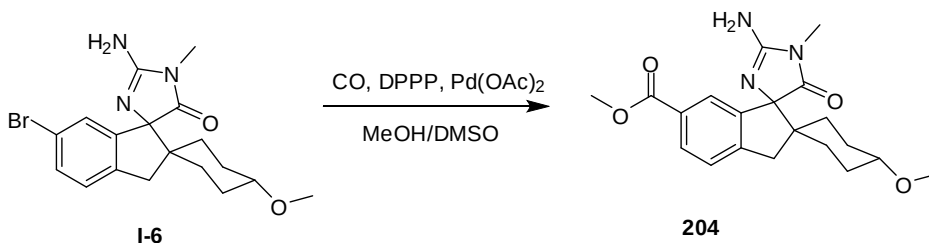
[00814] Uma suspensão de composto 203c (60 mg, 0,18 mmol) e reagente de Lawesson (77 mg, 0,19 mmol) em tolueno anidroso (2 mL) foi aquecido a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 203d (33 mg,

45%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 203

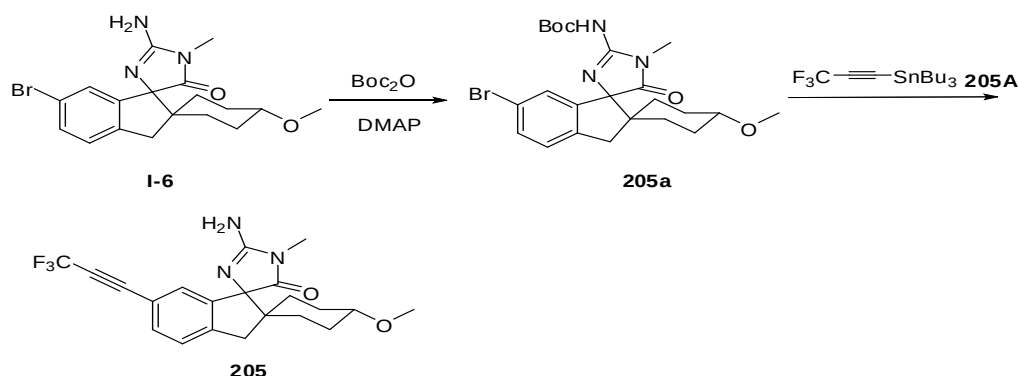
[00815] Uma solução de composto 203c (30 mg, 0,085 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), NH₃-H₂O (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 10 °C durante 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 203 (22 mg, 50%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,243 min em 3 minutos de cromatografia, MS ESI m/z 332,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,20-7,30 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 1H), 6,65-6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 2,90-3,15 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H). ¹⁹F RMN (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -118,00.

Exemplo 164. Síntese de Composto 204



[00816] A uma solução de composto I-6 (100 mg, 0,255 mmol) em MeOH (2 mL) e DMSO (6 mL) foi adicionado DPPP (52 mg, 0,127), Pd(OAc)₂ (31 mg, 0,127 mmol) e Et₃N (2 mL). A reação foi aquecida a 80 °C sob CO a 40 psi durante 24 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) e HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 204 (5,0 mg, 5%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,859 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 372 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,46 (m, 4H), 1,34 (m, 1H).

Exemplo 165. Síntese de Composto 205



Procedimento para a preparação de Composto 205a

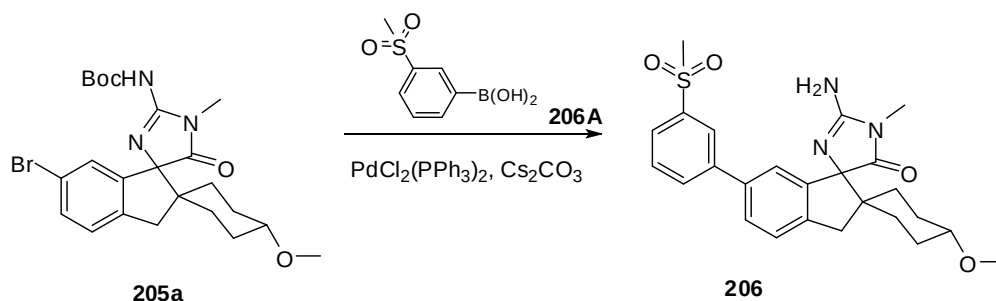
[00817] O composto I-6 (50 mg, 0,127 mmol) e Boc_2O (42 mg, 0,19 mmol) foram dissolvidos em THF (5 mL), a esta solução foi adicionado DMAP (23 mg, 0,19 mmol) e Et_3N (0,04 mL, 0,25 mmol), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) para fornecer 205a (30 mg, 48%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 205

[00818] Uma solução contendo o composto 205a (47 mg, 0,122 mmol) e composto 205A (40 mg, 0,081 mmol) em tolueno (5 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) e HPLC preparativa para produzir produto composto 205 (0,6 mg, 1%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,130 min em 2 minutos de cromatografia,

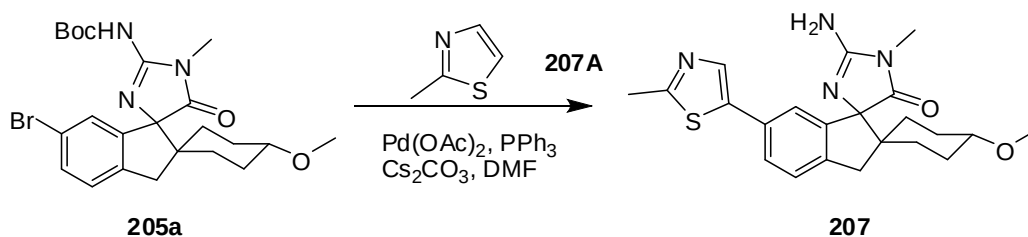
MS (ESI) m/z 406,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,57-7,60 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,44-7,47 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,18-3,32 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,26-1,40 (m, 4H).

Exemplo 166. Síntese de Composto 206



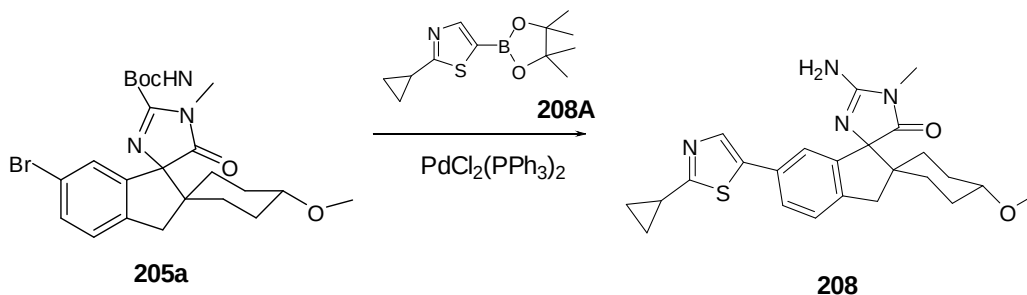
[00819] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4 mg) foi tratado sequencialmente com o composto 205a (30 mg, 0,06 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL), Cs_2CO_3 (2 M em água, 0,15 mL, 0,3 mmol) e composto 206A (24 mg, 0,12 mmol) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a 120 °C durante 15 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa ($CH_2Cl_2/MeOH = 5:1$) e HPLC preparativa para fornecer o composto 206 (15,0 mg, 54%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,942$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,90-7,95 (t, $J = 8,4, 9,2$ Hz, 2H), 7,67-7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43-7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 1H), 1,63-1,67 (t, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,36-1,42 (m, 2H), 1,29-1,33 (m, 2H).

Exemplo 167. Síntese de Composto 207



[00820] O composto 205a (25 mg, 0,051 mmol) e Cs_2CO_3 (33 mg, 0,10 mmol) foi dissolvido em DMF (4 ml), a mistura resultante foi degaseificada e purgada com nitrogênio por três vezes. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0,008 mmol) e PPh_3 (2 mg, 0,005 mmol) foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio e o sistema foi degaseificado novamente. 2-metil-tiazol (207A) (100 mg, 1,0 mmol) foi adicionado por seringa. O sistema foi degaseificado mais uma vez. A reação foi aquecida para 168 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída, e o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) e RP-HPLC preparativa para produzir o composto 207 (1,9 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,009 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,51-7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,18 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 1H), 127-1,41 (m, 4H).

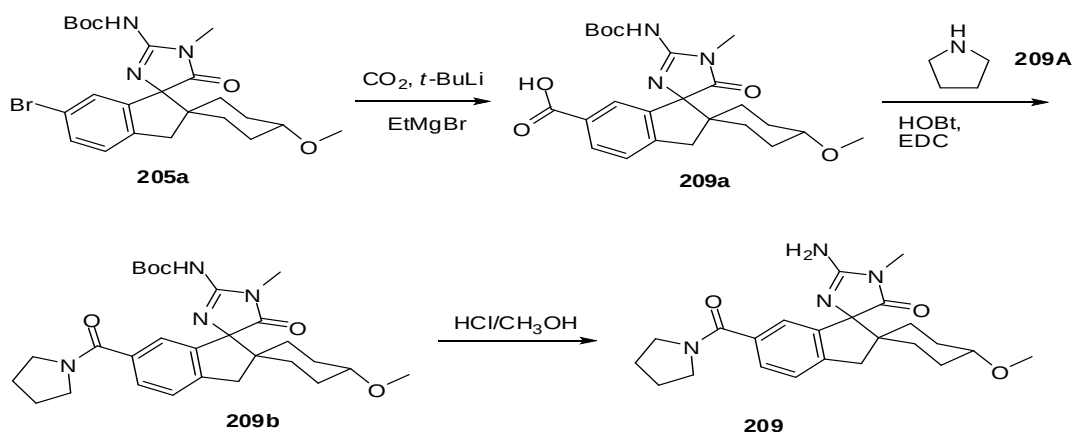
Exemplo 168. Síntese de Composto 208



[00821] De acordo com uma síntese similar de composto 206, composto 205a (20 mg, 0,051 mmol) foi acoplado com o composto 208A (20 mg, 0,077 mmol) para fornecer o composto 208 (4,3 mg, 15%) co-

mo um sólido branco. LC-MS t_R = 0,951 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,58 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,11 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,38 (m, 5H), 1,0 (m, 4H).

Exemplo 169. Síntese de Composto 209



Procedimento para a preparação de composto 209a

[00822] Uma solução de composto 205a (100 mg, 0,203 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionado gota a gota EtMgBr (0,3 mL, 1,0 mmol) a $-78^\circ C$ sob uma atmosfera de N_2 . Após agitar durante 15 min, $t-BuLi$ (0,8 mL, 1,1 mmol) foi adicionado gota a gota e agitada durante 20 minutos. CO_2 foi borbulhado através da mistura reacional durante 25 minutos. A reação foi saciada com solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 209a (0,1 g, 85%) como um óleo marrom.

Procedimento para a preparação de composto 209b

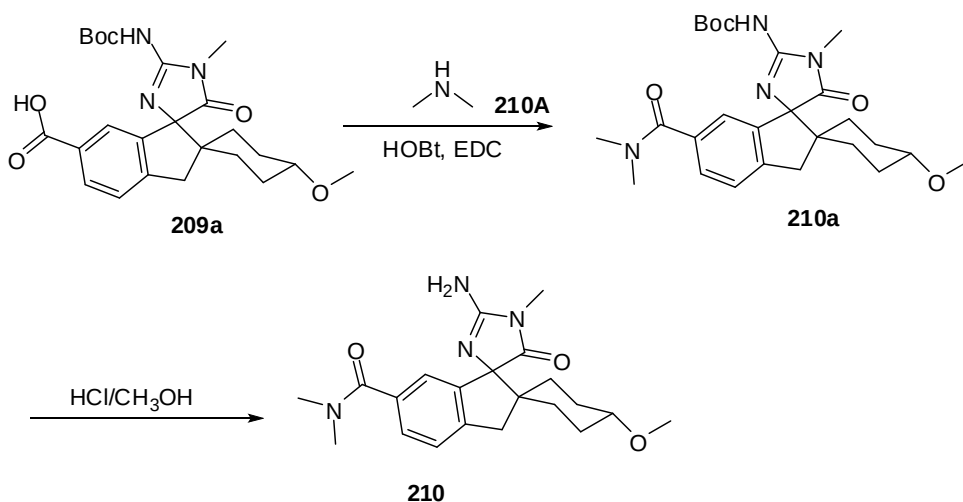
[00823] Uma mistura de composto 209a (50 mg, 6 mmol), 209A (5 mg, 60 mmol), HOBt (2,7 mg, 18 mmol) e EDC-HCl (4 mg, 18 mmol) em Et_3N (2 mg, 18 mmol) e CH_2Cl_2 foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato

de etila = 1:1) para fornecer o composto 209b (18 mg, 50%) como um sólido amarelo.

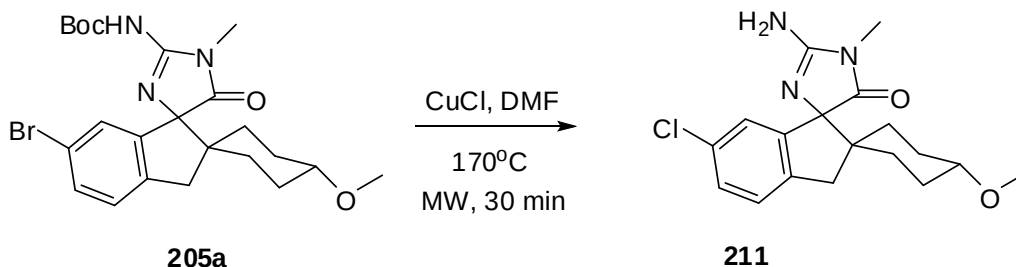
Procedimento para a preparação de composto 209

[00824] Uma solução de composto 209b (18 mg, 0,035 mmol) em HCl/dioxano (5 mL, 4 N) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. O solvente foi removido para fornecer o resíduo e que foi purificado por HPLC preparativa (acídica) para produzir o composto 209 (3,1 mg, 10%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,316 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410,23 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,54-7,36 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 1,9-1,8 (m, 7H), 1,5-1,3 (m, 5H).

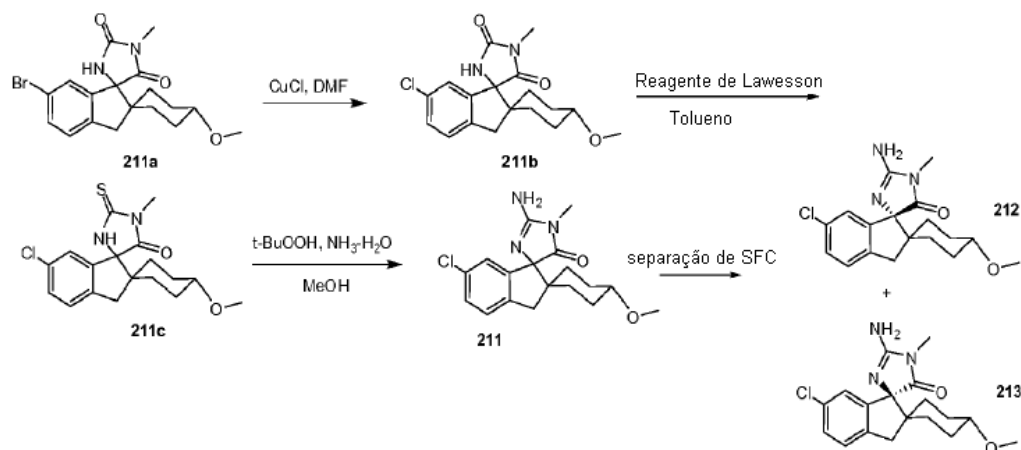
Exemplo 170. Síntese de Composto 210



[00825] De acordo com uma síntese similar de composto 210, composto 209a (30 mg, 6 mmols) foi acoplado com o composto 210A (5 mg, 60 mmols) para fornecer o composto bruto 210a (22 mg, 70%) como um sólido amarelo, que foi removido do grupo de proteção em HCl/dioxano (5 mL, 4N) para produzir o composto 210 (trifluoroacético salt) (1,7 mg, 10%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,807 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 384,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,35 (q, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 3H), 1,3-1,2 (m, 5H).

Exemplo 171. Síntese de Composto 211

[00826] O composto 205a (25 mg, 0,051 mmol) e CuCl (60 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL), a mistura resultante foi desgaseificada e purgada com N₂ por três vezes. A reação foi aquecida a 170 °C durante 30 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 5: 1) e HPLC preparativa para produzir o composto 211 (14,1 mg, 80%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,014 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 348,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,26-7,32 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 5H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 1H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H)

Exemplo 172. Síntese de compostos 212 e 213**Procedimento para a preparação de composto 211b**

[00827] Uma suspensão de composto 211a (600 mg, 1,5 mmol), CuCl (600 mg, 6,1 mmols) em DMF anidro (15 mL) foi aquecido a

180 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 1: 1 para fornecer o composto 211b (510 mg, 90%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 211c

[00828] Uma suspensão de composto 211b (510 mg, 1,47 mmol) e reagente de Lawesson (650 mg, 1,6 mmol) em tolueno anidro (15 mL) foi aquecido a 130 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por prep HPLC para fornecer o composto 211c (316 mg, 60%) como um sólido branco.

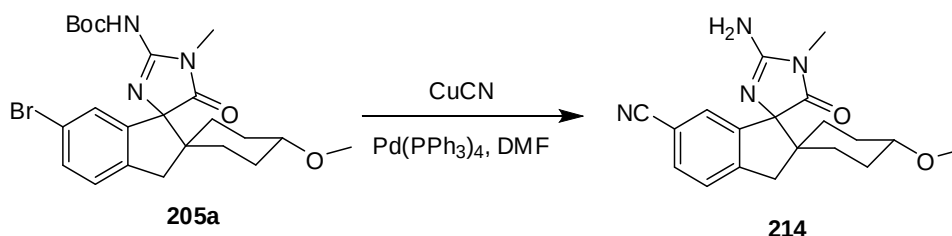
Procedimento para a preparação de composto 211, 212 e 213

[00829] Uma solução de composto 211c (310 mg, 0,85 mmol), t-BuOOH (3 mL), NH₃-H₂O (3 mL) em EtOH (10 mL) foi agitada a 10 °C durante 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 211 (150 mg, 50%) como um sólido branco. LCMS: 728-054-1B, t_R = 1,310 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 348,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,20-7,35 (m, 2H), 6,90-7,00 (s, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,75-1,85 (s, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H).

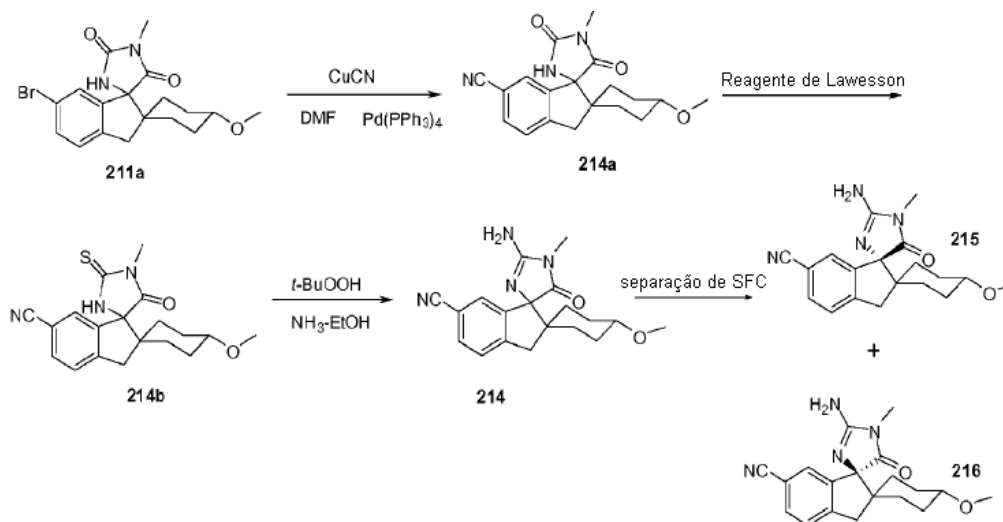
[00830] O composto 211 (40 mg, 0,12 mmol) foi separado por SFC preparativa para fornecer o composto 212 (8,2 mg, 20%), LCMS: t_R = 0,899 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 348,1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 6,29 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 99,6%. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,20-7,35 (m, 2H), 6,90-7,00 (s, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,75-1,85 (s, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H); e composto 212 (8,3 mg, 21%). LCMS: t_R = 0,893 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI)

$m/z = 348,1$ $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 8,39$ min em 15 minutos de cromatografia, ee = 99,8%. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,20-7,35 (m, 2H), 6,90-7,00 (s, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,75-1,85 (s, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H).

Exemplo 173. Síntese de Composto 214



[00831] A uma suspensão de composto 205a (40 mg, 0,08 mmol) e cianocobre (18 mg, 0,2 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (5,5 mg, 0,0048 mmol) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Após adição, a mistura resultante foi aquecida a 120 °C em um tubo selado durante 30 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com salmoura (10 mL). A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa básica (básica) para fornecer o composto 214 (8,4 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,820$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 338,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD varian 400): δ 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,0-1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H).

Exemplo 174. Síntese de compostos 215 e 216Procedimento para a preparação de Composto 214a

[00832] A uma solução de composto 211a (1,5 g, 3,3 mmols) em DMF (15mL) foi adicionado CuCN (682,5 mg, 6,6 mmols), e Pd(PPh₃)₄ (205,5 mg, 0,17 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada a 180 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com H₂O (20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (20: 1 a 5: 1) para fornecer o composto 214a (0,75 g, 58%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,15-3,21 (d, J = 14 Hz, 2H), 2,94-2,97 (s, 3H), 1,89-2,10 (m, 3H), 1,18-1,47 (m, 5H).

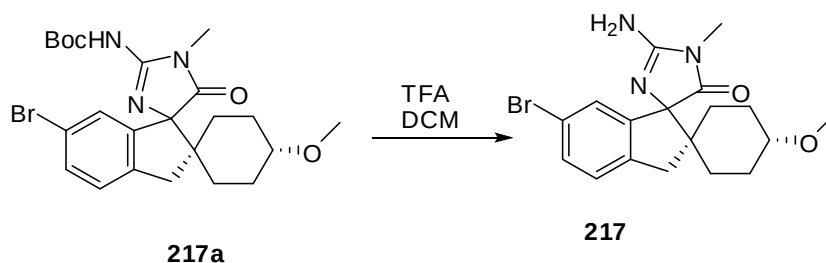
Procedimento para a preparação de compostos 214, 215 e 216

[00833] De acordo com uma síntese similar de composto 211 descrita no exemplo 172, composto 214a (750 mg, 2,21 mmols) foi reagido com reagente de Lawesson (893,6 mg, 2,21 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio para fornecer o composto 214b (500 mg, 63%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 7,57 (d, J = 8,4

Hz, 1H), 7,35-7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H), 1,87-2,12 (m, 3H), 1,18-1,37 (m, 5H).

[00834] O composto 214b (500 mg, 1,40 mmol) foi convertido no composto 214, que foi separado por SFC preparativa para fornecer o composto 215 (85,6 mg), LCMS: $t_R = 0,937$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 339,1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 5,26$ min em 16 minutos de cromatografia, ee% = 99,7%. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,65-7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,98-2,03 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,38-1,42 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H); e composto 216 (100 mg, totalmente 38%) como sólido branco, LCMS: $t_R = 0,943$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 339,1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 5,92$ min em 16 minutos de cromatografia, ee% = 100%, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,38 (m, 1H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,29-1,44 (m, 2H), 1,10-1,27 (m, 2H).

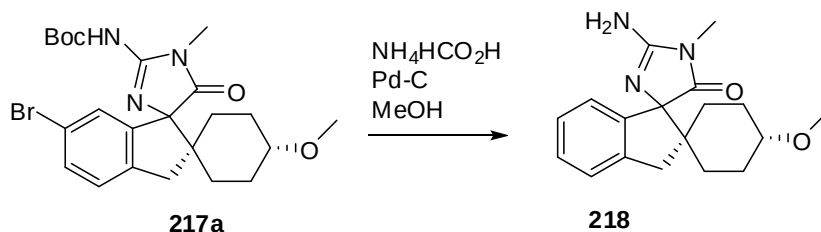
Exemplo 175. Síntese de Composto 217



[00835] A uma solução de composto 217a (8,0 mg, 0,016 mmol) em DCM foi adicionado TFA (10 gotas), e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto 217 (6,7 mg, 81%) como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,17$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 393,0 $[M+H]^+$

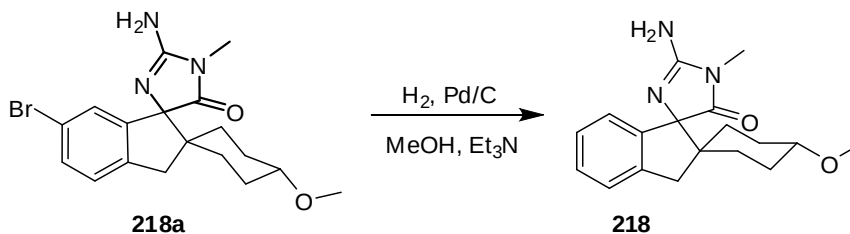
[00836] ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,48 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,44-1,24 (m, 5H).

Exemplo 176. Síntese de Composto 218



[00837] A uma solução de composto 217a (7,5 mg, 0,015 mmol) em MeOH (0,2 mL) foi adicionado formiato de amônio (2,8 mg, 0,045 mmol) seguido por Pd-C (1 mg). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 10 minutos. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC de fase revisada para fornecer o composto 218 (3,8 mg, 59%) como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,07$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 314,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,14 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,44-1,24 (m, 5H).

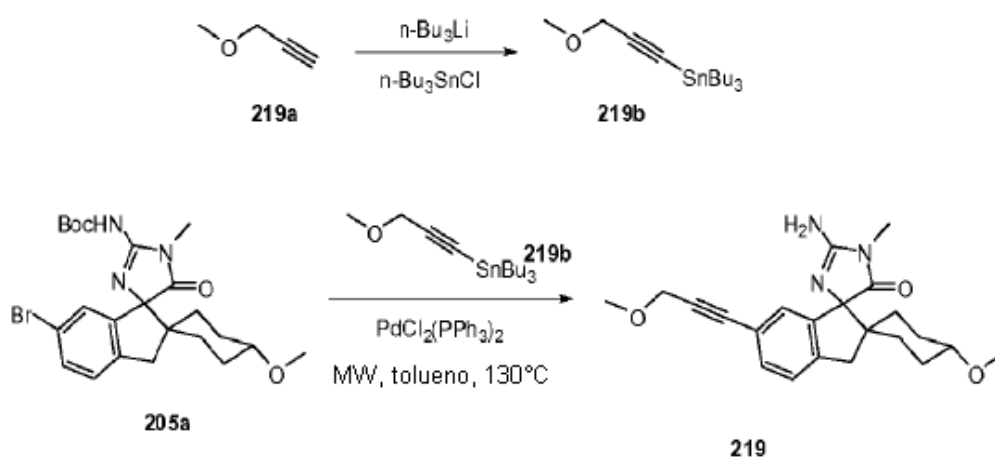
[00838] Alternativamente, composto 218 pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



[00839] A uma solução de composto 218a (20 mg, 0,051 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado Et_3N (0,1 mL) e Pd/C (10 mg, 10 % em p). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h sob H_2 (15 psi), LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por pre-TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e pre-HPLC para fornecer o composto 218 (5,2 mg, 33%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,940 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 314,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25-7,31 (m, 2H), 7,16-7,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99-7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,08-3,18 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 2H).

Exemplo 177. Síntese de Composto 219



Procedimento para a preparação de composto 219b

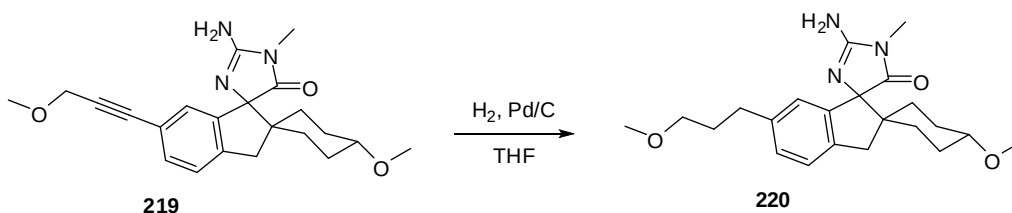
[00840] $n\text{-BuLi}$ (2,5 M em hexano, 10,8 mL, 27 mmols) foi adicionado a uma solução de composto 219a (1,7 g, 2 mL, 24 mmols) em THF (50 mL) a -78°C , e a mistura reacional foi agitada a -78°C durante 30 minutos e a 0°C durante 30 minutos. Após resfriado para -78°C , a mistura reacional foi tratada com $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ (8,68 g, 7,3 mL, 27 mmols), e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo foi dividido entre éter de dietila (50 mL) e H_2O (30 mL). A camada de éter de dietila foi lavada com salmoura (2 x 30 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada. Cromatografia rápida do bruto (Al_2O_3 , PE) produziu o composto 219b como óleo incolor (6,5 g, 75%).

Procedimento para a preparação de composto 219

[00841] A uma solução de composto 205a (50 mg, 0,1 mmol) e

composto 219b (73 mg, 0,2 mmol) em tolueno (4 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a 135 °C durante 45 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo. O resíduo foi dividido por EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 8 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) produziu o composto 219 (25 mg, 66%), LC-MS t_R = 0,926 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34-7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,09-3,16 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 1H), 1,26-1,39 (m, 5H).

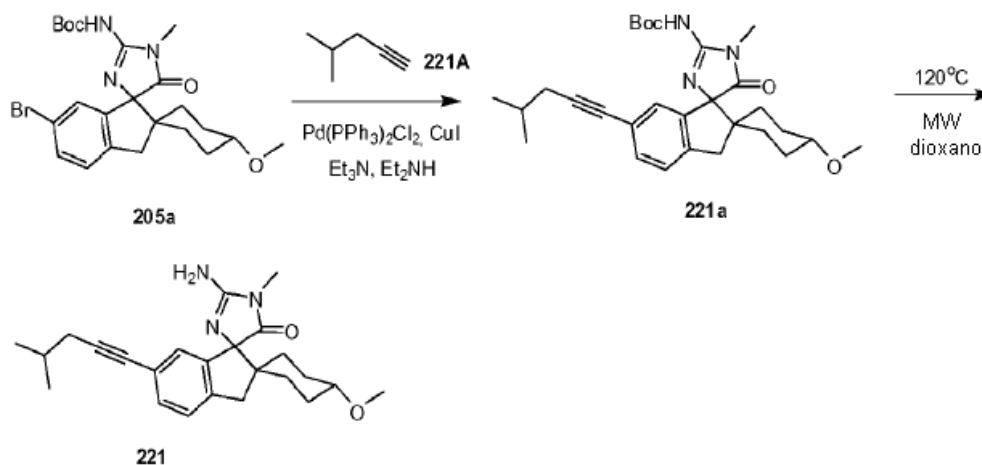
Exemplo 178. Síntese de Composto 220



[00842] A uma solução de composto 219 (30 mg, 0,079 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado Pd/C (3 mg, 10 % em p). A mistura resultante foi agitada sob atmosfera de H_2 em temperatura ambiente durante 1 hora, LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 220 (3,6 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,893 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 386,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,17-7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,34-3,36 (m, 5H), 3,32

(s, 3H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 5H), 2,58-2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 4H).

Exemplo 179. Síntese de Composto 221



Procedimento para a preparação de composto 221a

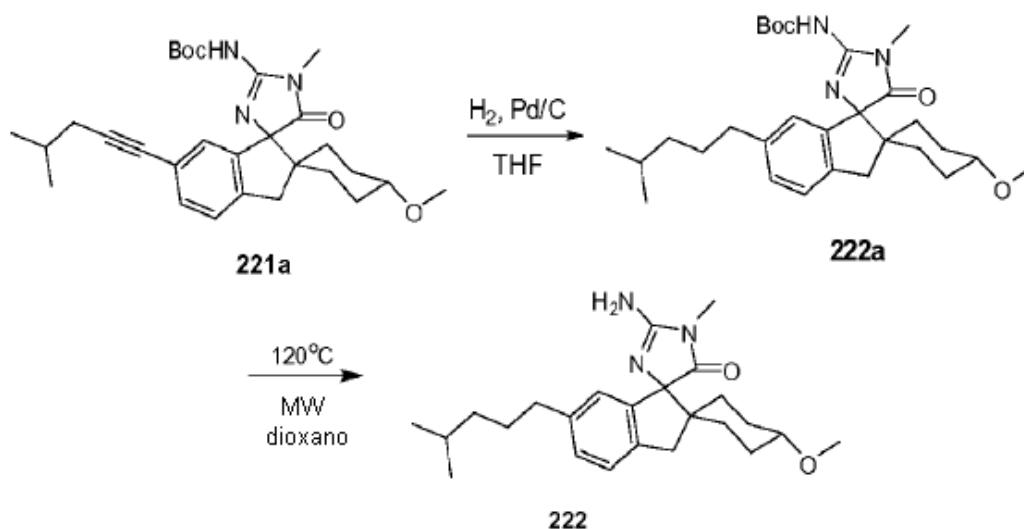
[00843] Um frasco de fundo redondo de três gargalos seco equipado com um condensador foi carregado com o composto 205a (50 mg, 0,1 mmol), Et₃N (5 mL) e DEA (1 mL) sob atmosfera de N₂. A esta solução foi adicionado CuI (1 mg, 0,005 mmol), e PdCl₂(PPh₃)₂ (3,5 mg, 0,005 mmol). Após ser desgaseificado mais uma vez, o composto 221A (0,057 mL, 0,5 mmol) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 50 °C (banho de óleo) com agitação durante 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. Após evaporação, o resíduo foi dividido com EtOAc (15 mL) e água (10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 221a (40 mg, 80%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 221

[00844] O composto 221a (20 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 mL). A mistura foi agitada a 125 °C durante 20 minutos em

micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para produzir o composto 221 (5,1 mg, 32%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,195 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,21-7,28 (q, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,27-2,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,25-1,33 (m, 2H), 1,02-1,05 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Exemplo 180. Síntese de Composto 222



Procedimento para a preparação de composto 222a

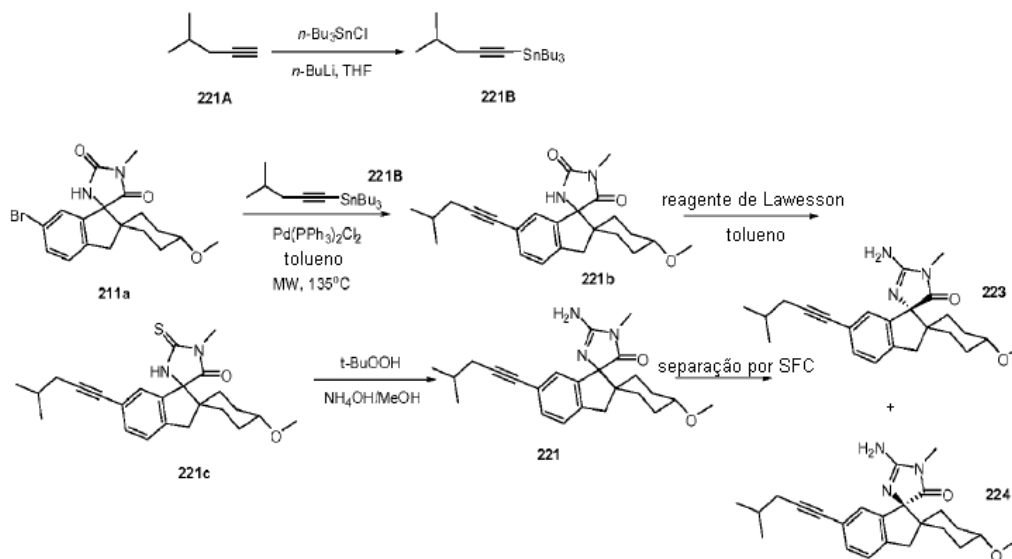
[00845] A uma solução de composto 221a (20 mg, 0,04 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg, 10 % em p). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 durante 1 hora, LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita, e o filtrado foi concentrado para o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para produzir o composto 222a (18 mg, 91%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 222

[00846] O composto 222a (18 mg, 0,036 mmol) foi dissolvido em 1,

4-dioxano (3 mL). A mistura foi agitada a 125 °C durante 20 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para produzir o composto 222 (3,1 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,243 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,16-7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,13 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,50-2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 4H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,12-1,19 (m, 2H), 0,84-0,85 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 181. Síntese de Composto 223



Procedimento para a preparação de composto 221B

[00847] $n-BuLi$ (2,5 M em hexano, 11,88 mL, 29,7 mmols) foi adicionado a uma solução de composto 221A (2,216 g, 3,175 mL, 27 mmols) em THF (80 mL) a -78 °C, e a mistura reacional foi agitada a -78°C durante 30 minutos e a 0 °C durante 30 minutos. Após resfriado para -78 °C, a mistura reacional foi tratada com $n-Bu_3SnCl$ (9,67 g, 8 mL, 29,7 mmols), e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dividido entre éter de dietila (100 mL) e H_2O (3 x 80 mL). A ca-

mada de éter de dietila foi lavada com salmoura (80 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e concentrada. Cromatografia rápida do produto bruto em Al₂O₃ eluindo com éter de petróleo produziu o composto 221B (9 g, 90%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de composto 221b

[00848] A uma solução de composto 211a (800 mg, 2,04 mmols) e composto 221B (3,79 mg, 10,18 mmols) em tolueno (25 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72 mg) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 135 °C durante 45 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o resíduo. O resíduo foi dividido por EtOAc (100 mL) e CsF aquoso (4M, 80 mL). A camada aquosa foi extraída por EtOAc (2 x 100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrada até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 2: 1) produziu o composto 221b (600 mg, 75%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 221c

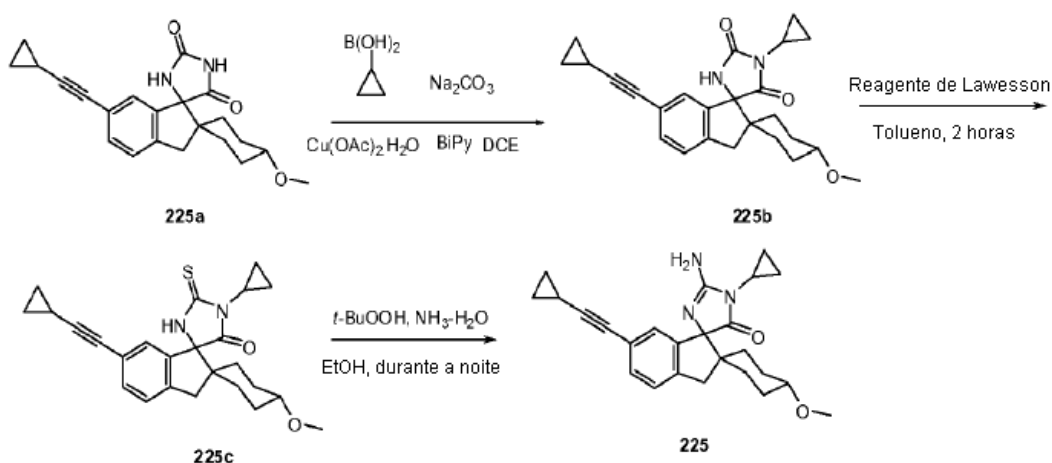
[00849] Uma solução de composto 221b (600 mg, 1,52 mmol) e reagente de Lawesson (677 mg, 1,68 mmol) em tolueno seco (50 mL) foi refluxada durante 5 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 221c (500 mg, 81%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de compostos 221, 223 e 224

[00850] Uma mistura de composto 221c (0,5 g, 1,23 mmol) e hidroperóxido de t-butila (3,4 g, aproximadamente 65% de solução em água, 24,6 mmol) em NH₄OH/MeOH (10/50 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida até a

secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e HPLC preparativa (básica) produziu o composto 221 (60 mg, 12%, 18,50 mg liberados) e em seguida também separado por SFC para produzir o composto 223 (12,5 mg), LC-MS t_R = 1,069 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ee: 98%; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,23-7,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,02-3,14 (m, 6H), 2,28-2,29 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,83-2,08 (m, 4H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,26-1,42 (m, 4H), 1,03-1,06 (d, J = 6,8 Hz, 6H); e composto 224 (11,50 mg) como um sólido branco; LC-MS t_R = 1,064 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ee: 98%; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,12-7,17 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,87-3,06 (m, 6H), 2,16-2,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71-1,90 (m, 4H), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,14-1,30 (m, 4H), 0,87-0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 182. Síntese de Composto 225



Procedimento para a preparação de composto 225b

[00851] A uma solução de composto 225a (80 mg, 0,22 mmol) em $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (8 mL) foi adicionado $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 0,45 mmol), BiPy (70 mg, 0,45 mmol), Na_2CO_3 (60 mg, 0,45 mmol) e ciclopropilborônico (20 mg, 0,23 mmol). A mistura reacional foi agitada a 70 °C no ar aberto durante 6 horas. A mistura foi saciada por NH_4Cl saturado (3 mL). A mistura foi dividida com CH_2Cl_2 (20 mL) e água (10 mL). A

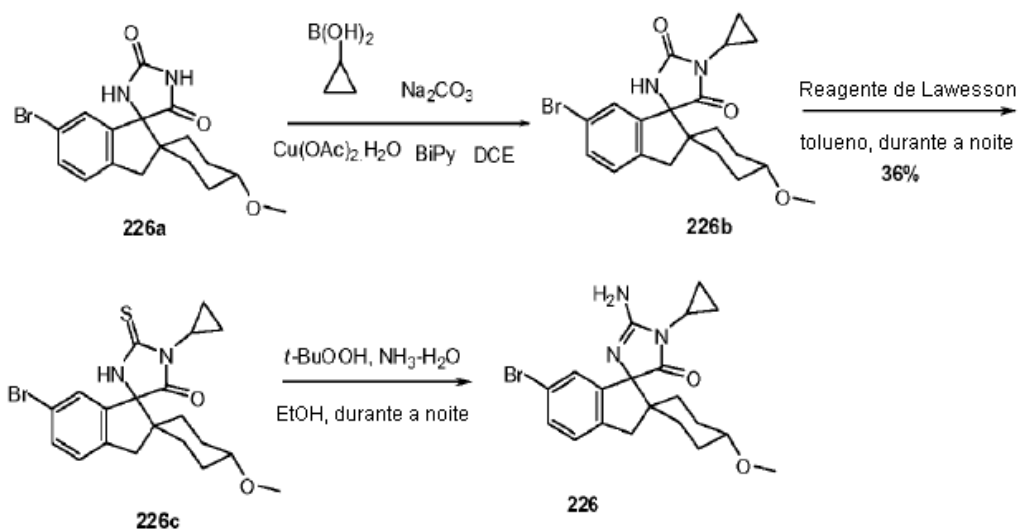
camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas sob pressão reduzida para anidrosidade. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 225b (31 mg, 31%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 225c

[00852] Uma suspensão de composto 225b (28 mg, 0,07 mmol) e reagente de Lawesson (35 mg, 0,08 mol) em tolueno anidro (10 mL) foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 225c (13 mg, 45%) como um sólido branco.

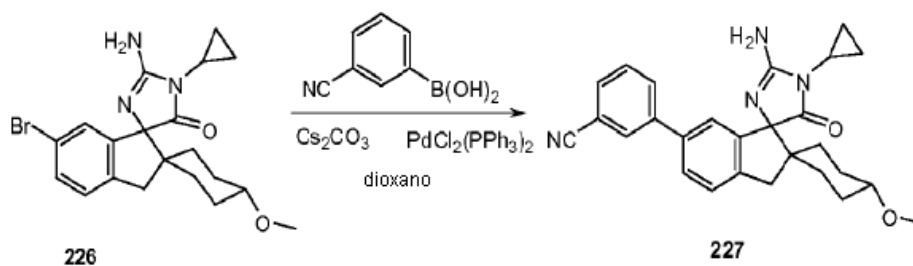
Procedimento para a preparação de composto 225

[00853] Uma solução de composto 225c (13 mg, 0,03 mmol), t-BuOOH (60 mg, 0,6 mmol), $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 : CH_3OH = 15: 1) para fornecer o composto 225 (4,2 mg, 30%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,06 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,05-7,11 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,86-3,09 (m, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,30-1,36 (m, 1H), 1,02-1,28 (m, 4H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 3H), 0,61- 0,68 (m, 3H).

Exemplo 183. Síntese de Composto 226

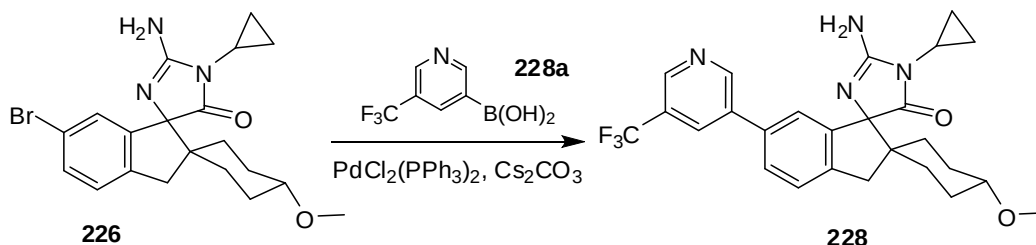
[00854] De acordo com uma síntese similar de composto 225, composto 226a (100 mg, 0,28 mmol) foi acoplado com ciclopropilborônico (25 mg, 0,3 mmol) para fornecer o composto 226b (57 mg, 50%) como um sólido branco.

[00855] O composto 226b (55 mg, 0,13 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (65 mg, 0,716 mol) para fornecer o composto 226c (26 mg, 36%) como um sólido amarelo, que foi convertido no composto 226 como um sólido branco (16 mg, 62%). LCMS: t_R = 1,55 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,37-7,40 (m, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,34 (s 3H), 2,95-3,15 (m, 3H), 2,54-2,58 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,72-1,80 (d, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,15-1,40 (m, 4H), 0,98-2,05 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 1H), 0,75-0,81 (m, 1H).

Exemplo 184. Síntese de Composto 227

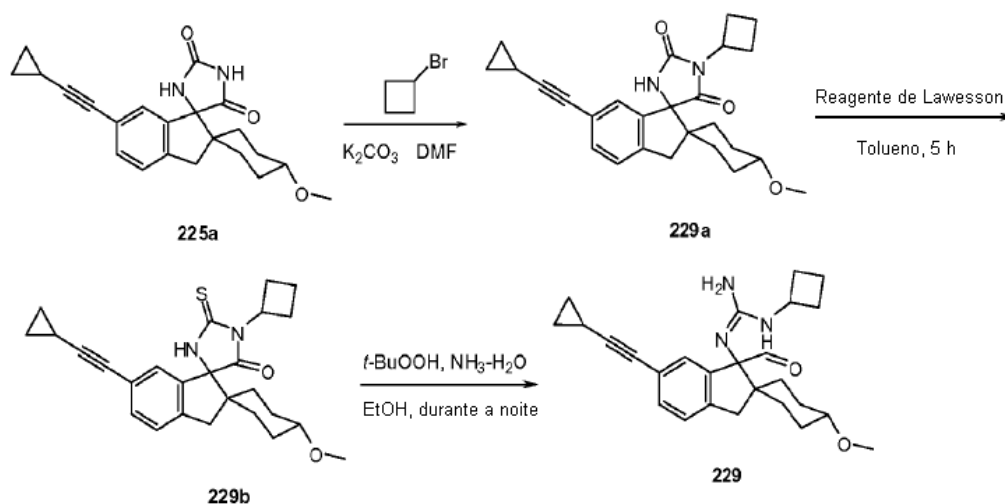
[00856] Uma suspensão de composto 226 (13 mg, 0,03 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (5 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 mg, 0,003 mmol) e Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecido a 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 227 (0,7 mg, 5%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,82$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,89-7,95 (m, 2H), 7,56-7,69 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07-3,18 (m, 3H), 2,57-2,62 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,21-1,41 (m, 5H), 1,00-1,10 (m, 2H), 0,75-0,96 (m, 2H)

Exemplo 185. Síntese de Composto 228



[00857] De acordo com uma síntese similar de composto 227, composto 226 (7 mg, 0,017 mmol) foi acoplado com o composto 228a (3,8 mg, 0,02 mmol) para fornecer o composto 228 (8,7 mg, 30%) como um sólido de sal trifluoroacético branco. LC-MS $t_R = 0,973$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,15-3,04 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,925 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,81 (s, 1H).

Exemplo 186. Síntese de Composto 229



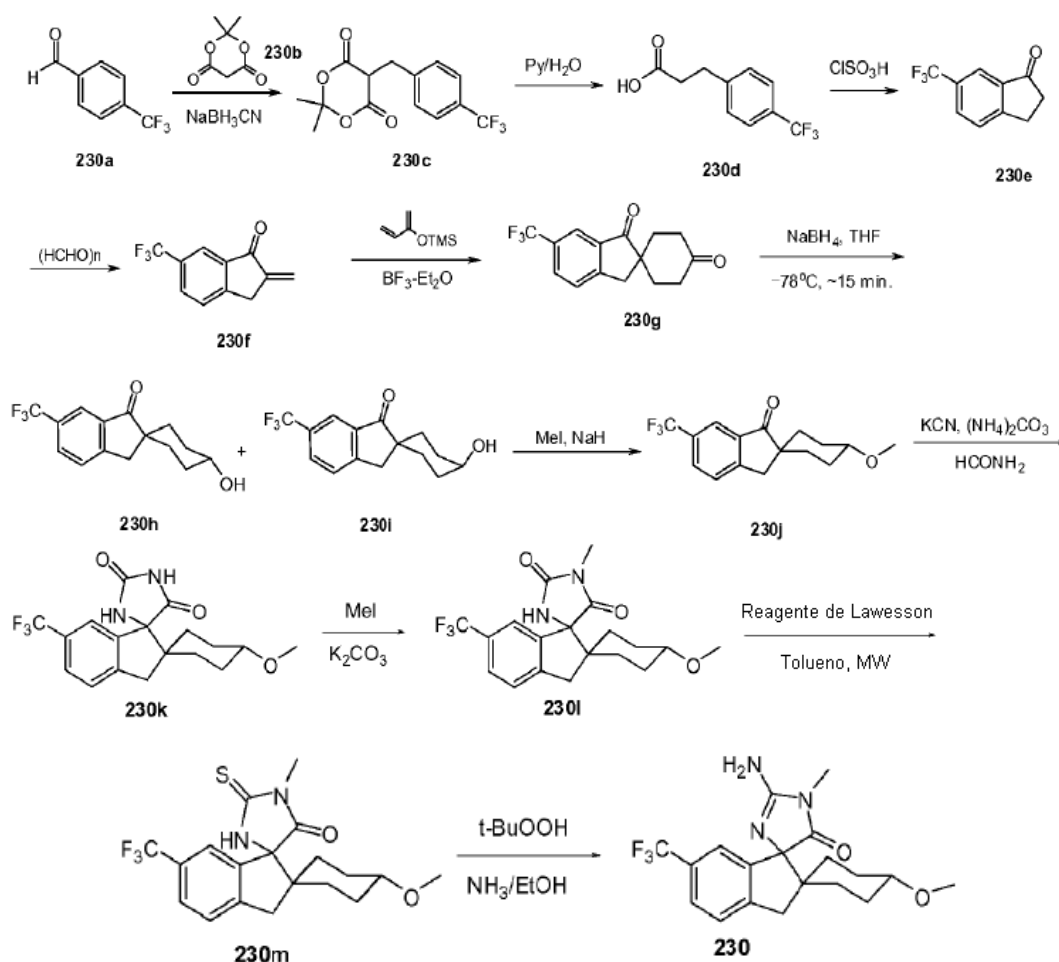
Procedimento para a preparação de composto 229a

[00858] A uma solução de composto 225a (100 mg, 0,27 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (120 mg, 0,8 mmol) e bromo-ciclobutano (75 mg, 0,55 mmol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 20 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 229a (81 mg, 73%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 229

[00859] De acordo com uma síntese similar de composto 225, o composto 229a (80 mg, 0,19 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (82 mg, 0,2 mol) para fornecer o composto 229b (33 mg, 40%) como um sólido branco. O composto 229b (30 mg, 0,07 mmol) foi em seguida convertido no composto 229 (3,5 mg, 10%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 2,00 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 418 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,42-7,48 (m, 2H), 7,25-7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,20-3,32 (m, 3H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,30-1,60 (m, 7H), 0,99-1,02 (m, 2H), 0,82-0,84 (m, 2H), 0,50-0,73 (m, 3H).

Exemplo 187. Síntese de Composto 230



Procedimento para a preparação de composto 230c

[00860] A uma solução de composto 230a (17 g, 0,1 mol) e composto 230b (14,4 g, 0,1 mol) em EtOH (100 mL), acetato de piperídio (1,45 g, 0,01 mol) foi adicionado. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida resfriada para 0°C , NaBH_3CN (9,45 g, 0,15 mol) foi adicionado porção a porção em resfriamento. Após adição, a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0°C e saciada com HCl a 1 M até que a evolução de gás cessasse. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo foi recristalizado de MeOH para fornecer um sólido branco 230c, que foi usado na etapa seguinte diretamente. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz TMS): δ 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J =$

5,2 Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Procedimento para a preparação de composto 230d

[00861] O produto bruto de composto 230c foi dissolvido em piridina (45 mL) e água (15 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas e em seguida diluída com água (100 mL), acidificada com HCl conc. até $\text{pH} = 2$. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, filtradas e evaporadas para fornecer o composto 230d (11 g, 50% de rendimento para duas etapas) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz TMS): δ 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 230e

[00862] O composto 230d (9 g, 0,04 mol) foi adicionado porção a porção a ClSO_3H (100 mL) ao mesmo tempo que resfriando com banho de água gelada. Após adição, a mistura reacional foi agitada a 0°C durante 1,5 hora e em seguida vertida em água gelada cuidadosamente. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL), as camadas orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para fornecer o composto 230e (4,44 g, 55% de rendimento) como um óleo claro. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz TMS): δ 7,95 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 230f

[00863] O composto 230e (4,44g, 22 mmol), $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (3 g, 0,1 mol) e trifluoroacetato de N-metil-anilina (7,15 g, 35 mmol) foram dissolvidos em THF anidroso (50 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite e em seguida diluída com água (~100 mL), extraída com EtOAc (3 x 100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:EtOAc = 10:1)

para fornecer o composto 230f (2,5 g, 54%) como um líquido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz TMS): δ 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47-6,46 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,85 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 230g

[00864] O composto 230f (2,5 g, 11 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidroso (20 mL), a solução foi resfriada em banho de acetona/gelo seco. Trimetil-(1-metileno-alilóxi)-silano (1,85 g, 12 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,84 g, 5 mmol) foram adicionados subsequentemente. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 20 minutos e em seguida diluída com MeOH (20 mL), Após ser aquecida para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, filtradas e evaporadas, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para fornecer o composto 230g (400 mg, 13%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 230h e 230i

[00865] O composto 230g (400 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em THF anidroso (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, resfriado em banho de acetona - gelo seco, NaBH_4 (32 mg, 0,84 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 5 minutos e em seguida saciada com MeOH, Após ser aquecida para 0°C , a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas, o produto bruto contendo o composto 230h e composto 230i foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 230j

[00866] O produto bruto contendo o composto 230h e o composto 230i foi dissolvido em THF anidroso (5 mL) sob uma atmosfera de ni-

trogênio e resfriado para 0 °C, NaH (168 mg, 2,1 mmol) foi adicionado em uma porção, após 10 minutos MeI (986 mg, 7 mmol) foi adicionado em uma porção. Após adição, a mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi saciada pela adição de água a 0 °C e extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas, e o resíduo foi purificado por TLC prep. (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) para fornecer o composto 230j (100 mg, 24% de rendimento para 2 etapas) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 230k

[00867] O composto 230j (50 mg, 0,17 mmol), KCN (33 mg, 0,51 mmol) e (NH₄)₂CO₃ (121 mg, 1,26 mmol) foram suspensos em HCONH₂ (1,5 mL) e a mistura foi aquecida a 90 °C em uma autoclave de aço por 3 dias. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi vertida sobre gelo quebrado e agitada por 20 min, e em seguida acidificada com HCl conc. até pH = 2. O sólido precipitado foi coletado por filtração e lavado com água, e em seguida o sólido foi dissolvido em EtOAc e lavado com água, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e evaporado para fornecer o composto 230k (35 mg, 59%) como um sólido amarelo.

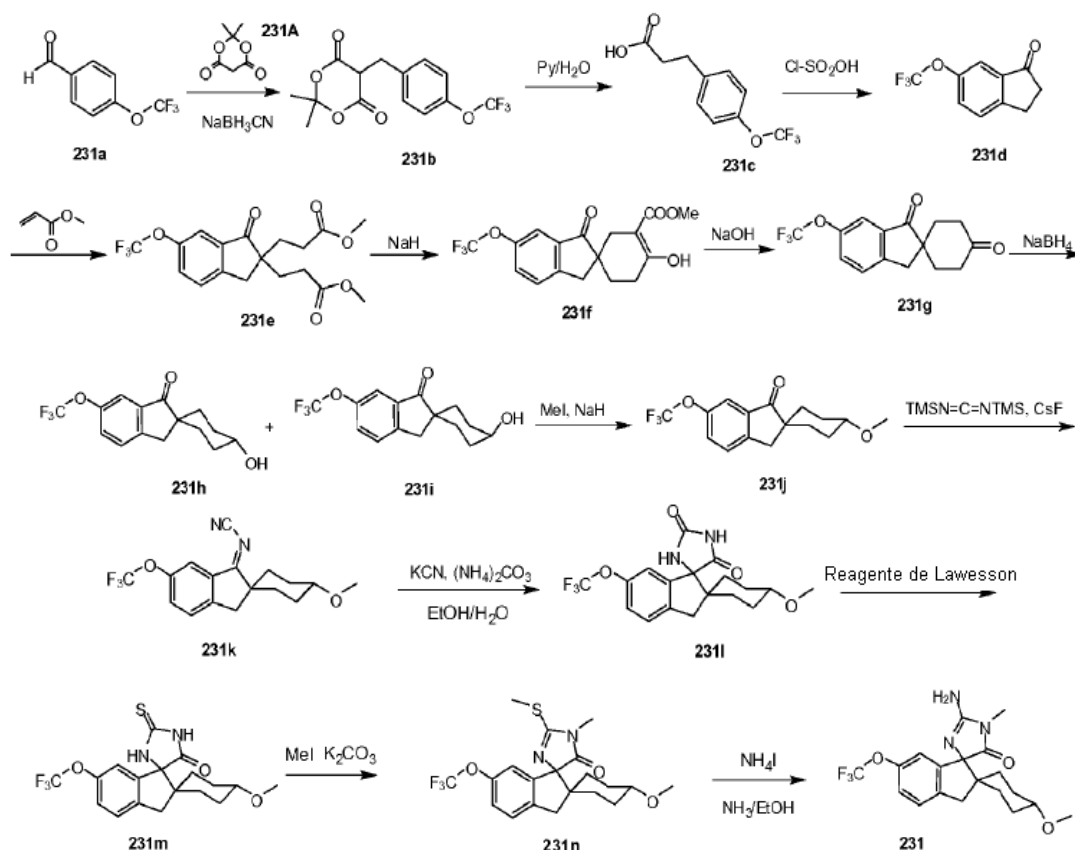
Procedimento para a preparação de composto 230

[00868] De acordo com uma síntese similar de composto 229, composto 230k (35 mg, 0,1 mmol) foi metilado com MeI (14 mg, 0,1 mmol) para fornecer o composto 230l (27 mg, 70%) como um sólido amarelo.

[00869] O composto 230l (27 mg, 0,07 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (40 mg, 0,1 mmol) para fornecer o composto 230m (15 mg, 57%), que foi convertido no composto 230 (1,8 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,925 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 382,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (s,

3H), 3,10-3,03 (m, 6H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 5H). ^{19}F RMN (690-190-1C7 CD_3OD 19F): δ -63,57

Exemplo 188. Síntese de Composto 231



Procedimento para a preparação de composto 231d

[00870] De acordo com uma síntese similar de composto 230e in composto 230, composto 231a (1,0 g, 5,26 mmols) foi composto 231A reagido (75 mg, 0,53 mmol) para fornecer o composto 231b (0,8 g, 47%) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00871] O composto 231b (5,0 g, 15,72 mmols) foi aquecida em piridina/ H_2O (15 mL/5 mL) para fornecer o composto 231c (3,0 g, 82%) como um óleo incolor. ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 7,17 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,61 (m, 2H).

[00872] O composto 231c (4,0 g, 17,09 mmols) foi convertido no composto 231d (1,1 g, 30%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3

400 MHz): δ 7,49 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,67 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 231e

[00873] A uma solução refluxada de composto 231d (4,7 g, 21,76 mmols) em tolueno anidroso (40 mL) foi adicionado Triton B (2,45 mL, 13,49 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução ao refluxo foi mantida agitando durante 30 minutos, em seguida acrilato de metila (25 mL, 281,7 mmols) foi adicionado e a solução resultante foi agitada ao refluxo durante a noite. A solução reacional foi vertida em água e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso, evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto 231e (4,0 g, 48%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de composto 231f

[00874] A uma solução de composto 231e (2,6 g, 6,70 mmols) em 50 mL de tolueno anidroso foi adicionado NaH (1,07 g, 26,80 mmols) porção a porção sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida até o refluxo durante a noite. Salmoura (10 mL) foi adicionado para saciar a reação, e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto 231f (1,2 g, 52%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de composto 231g

[00875] A uma solução de composto 231f (1,2 g, 3,37 mmols) em MeOH/H₂O (2,4 mL/7,6 mL) foi adicionado NaOH (0,92 g, 23,02 mmols). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. Em seguida, a solução reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada, evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 231g

(0,6 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 231h e 231i

[00876] A uma solução de composto 231g (0,6 g, 2,01 mmols) em 10 mL de THF anidroso foi adicionado NaBH_4 (22,8 mg, 0,60 mmol) a -78°C . A mistura foi agitada a -78°C durante 5 minutos, e MeOH (5 mL) e EtOAc (5 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Água (5 mL) foi adicionada, e a camada orgânica foi separada, secada e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto contendo o composto 231h e composto 231i (0,3 g, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 231j

[00877] A uma mistura crua contendo o composto 231h e composto 231i (0,3 g, 1,00 mmol) em THF anidroso (10 mL) foi adicionado NaH (160 mg, 4,0 mmol) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, e em seguida MeI (1,54 g, 10,0 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi saciada pela adição de salmoura (5 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidroso e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 231j (0,3 g, 96%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 231k

[00878] A uma solução de composto 231j (0,3 g, 0,96 mmol) em 10 mL de acetonitrila foi adicionado CsF (580 mg, 3,83 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 50°C durante 30 minutos, em seguida bis-trimetilsililcarbodiimida (712 mg, 3,827 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 1 hora. 5 mL de água foram adicionados a resfriamento brusco da reação e extraídos com EtOAc (2 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi se-

cada sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 231k (0,28 g, bruto), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 231l

[00879] A uma solução de composto 231k (0,28 g, 0,85 mmol) em EtOH/H₂O (10 mL/10 mL) foi adicionado KCN (0,22 g, 3,42 mmol), (NH₄)₂CO₃ (1,2 g, 11,95 mmols). A mistura foi aquecida para 75 °C durante a noite em um tubo selado. Em seguida, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, água (10 mL) e EtOAc (10 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 231l (0,1 g, 30%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 231m

[00880] A uma solução de composto 231l (40 mg, 0,10 mmol) em tolueno anidro foi adicionado reagente de Lawesson (46 mg, 0,12 mmol). A mistura foi aquecida para 120 °C em um reator de micro-ondas durante 30 minutos. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 231m (30 mg, 70%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 231n

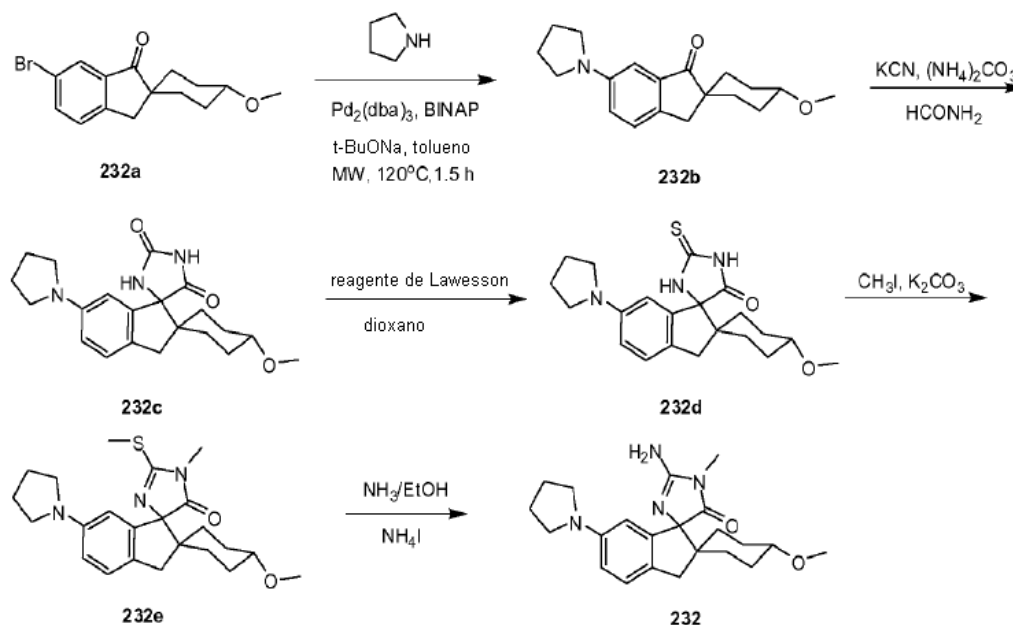
[00881] A uma solução de composto 231m (50 mg, 0,13 mmol) em 3 mL de DMF foi adicionado K₂CO₃ (86 mg, 0,63 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida MeI (48 mg, 0,31 mmol) foi adicionado. A mistura final foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por TLC preparativa. Quando o composto 231m foi consumido, salmoura (50 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), secadas sobre sulfato de sódio anidro, evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por TLC preparativa para fornecer o composto 231n (36 mg, 67%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 231

[00882] A uma solução de composto 231n (16 mg, 0,037 mmol) em NH_3/EtOH (3 mL) foi adicionado NH_4I (59 mg, 0,37 mmol). A mistura foi aquecida para 120 °C durante 2,5 horas em um reator de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 231 (13 mg, 87%) como um sólido cinza. LC-MS t_R = 1,579 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,12-3,21 (m, 6H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39-1,50 (m, 4H), 1,28-1,35 (m, 1H), ^{19}F RMN (CD_3OD): δ -59,57.

Exemplo 189. Síntese de Composto 232



Procedimento para a preparação de composto 232b

[00883] A uma solução de pirrolidina (138 mg, 1,94 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado $t\text{-BuONa}$ (186 mg, 1,94 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 5 minutos sob uma atmosfera de N_2 , composto 232a (400 mg, 1,29 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (135 mg, 0,13

mmol) e BINAP (121 mg, 0,19 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida a 120 °C com agitação durante 1,5 h em um reator de micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 3:1) para fornecer o composto 232b (370 mg, 91%) como um sólido amarelo.

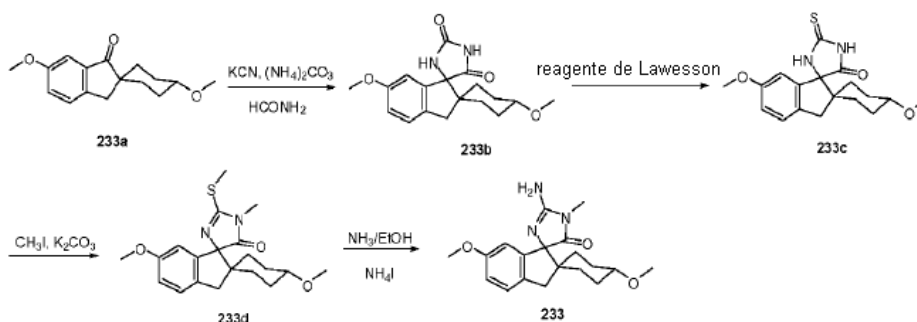
Procedimento para a preparação de composto 232

[00884] De acordo com uma síntese similar a I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 232b (300 mg, 1,00 mmol) foi condensado para formar hidantoína 232c (100 mg, 27%) como um sólido branco.

[00885] O composto 232c (100 mg, 0,27 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (109 mg, 0,27 mmol) para fornecer o composto 232d (50 mg, 48%) como um sólido branco.

[00886] Em seguida o composto 232d (20 mg, 0,052 mmol) foi dimetilado com MeI (30 mg, 0,21 mmol) para fornecer o composto 232e (15 mg, 72%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 232 (2,1 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,882 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 383 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,09-7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50-6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,91-3,02 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 3H).

Exemplo 190. Síntese de Composto 233

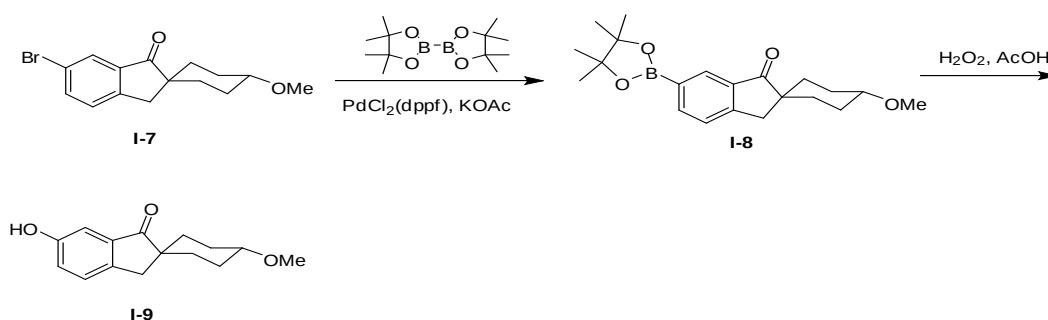


[00887] De acordo com uma síntese similar a I-4 descrita no exemplo I-2, o composto 233a (300 mg, 1,15 mmol) foi condensado para fornecer o composto 233b (150 mg, 39%) como um sólido branco.

[00888] O composto 233b (50 mg, 0,152 mmol) foi reagido com o reagente de Lawessons (73,5 mg, 0,182 mmol) para fornecer o composto 233c (30 mg, 58%) como um sólido branco.

[00889] O composto 233c (30 mg, 0,0867 mmol) foi dimetilado com iodometano (18,5 mg, 0,130 mmol) em DMF (1 mL) para fornecer o composto bruto 233d (26 mg, 80%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 233 (2,8 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,884 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 344,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 1,84 (d, 1H), 1,27-1,49 (m, 5H).

Exemplo I-3. Síntese de (1r,4r)-6'-hidróxi-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (I-9)



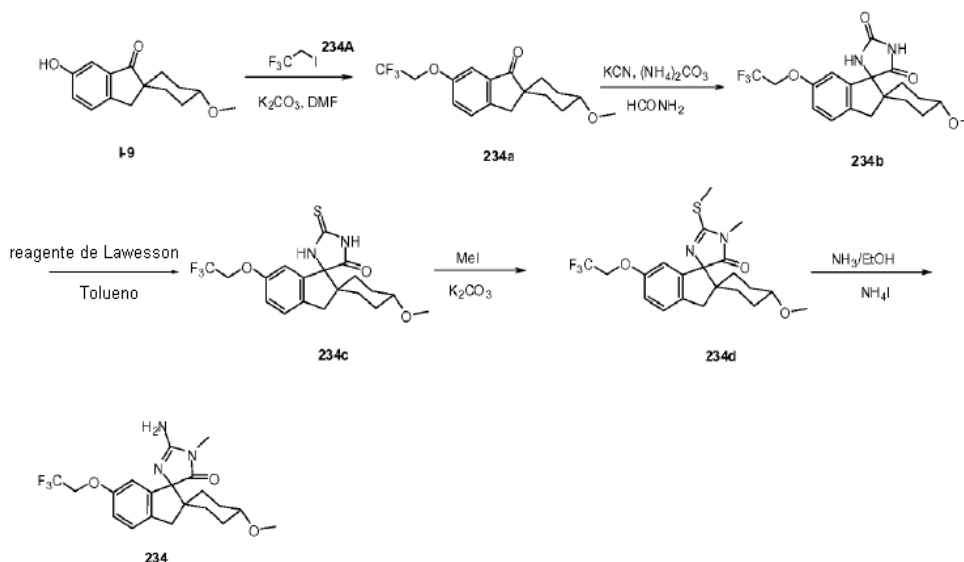
Procedimento para a preparação de Composto I-8

[00890] A uma solução de composto I-7 (500 mg, 1,61 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL), foi adicionado KOAc (0,46 g, 4,69 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,77 mmol) e $PdCl_2(dppf)$ (150 mg, 0,18 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 100 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. LCMS mostrou o completo consumo de composto I-7. Água (5 mL) foi adicionada à mistura, e o

precipitado foi filtrado através de uma almofada de celite, e em seguida foi lavada com EtOAc (3 x 10 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto I-8 (284 mg, 50%) como um sólido preto que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) : δ 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (s, 12H).

Procedimento para a preparação de Composto I-9

[00891] A uma solução de composto I-8 (100 mg, 0,28 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado HOAc (0,2 mL) e H₂O₂ (1 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada pela adição de solução de NaHSO₃ (10 mL), e em seguida foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para produzir o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (100: 10 a 30: 10) para produzir (1r,4r)-6'-hidróxi-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (I-9) (50 mg, 72%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,20-2,21 (m, 2H), 1,68-1,69 (m, 2H), 1,44-1,65 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 2H).

Exemplo 191. Síntese de Composto 134**Procedimento para a preparação de Composto 234a**

[00892] A uma solução de composto I-9 (360 mg, 1,46 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (403,5 mg, 2,92 mmols), e composto 234A (373,6 mg, 1,60 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi adicionada com H_2O (5 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 234a (320 mg, 66%) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 8,1, 16,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,97-2,28 (m, 2H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,23-1,35 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de Composto 234b

[00893] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 234a (320 mg, 0,97 mmol), KCN (126,8 mg, 1,95 mmol), $(NH_4)_2CO_3$ (702,4 mg, 7,31 mmols) e formamida (20 mL). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi resfriada e vertida em gelo. A mistura foi filtrada para coletar o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), e foi lavado com água (2 x 50

mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa eluindo com hexano: EtOAc = 1: 1 para produzir o composto 234b (90 mg, 23%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,080 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de Composto 234c

[00894] A uma solução de composto 234b (70 mg, 0,17 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (71 mg, 0,17 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 110 °C durante 3 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa eluindo com hexano: EtOAc = 3:1 para produzir o composto 234c (40 mg, 57%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,165 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de Composto 234d

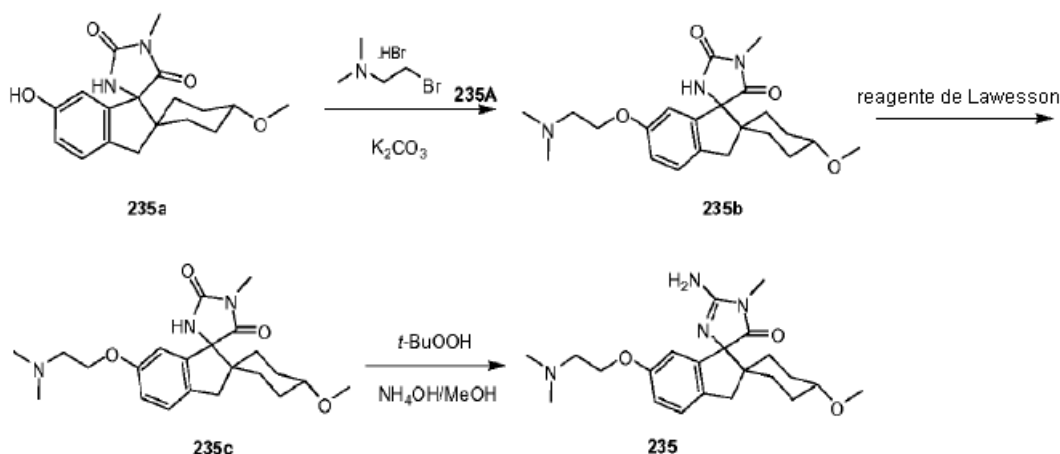
[00895] A uma solução de composto 234c (40 mg, 0,096 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (53,2 mg, 0,39 mmol). Após ser agitada durante 5 minutos, MeI (56,8 mg, 0,39 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos e a 100 °C durante mais 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi filtrada através de almofada de celita, e o filtrado foi concentrado em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 234d (30 mg, 70%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,397 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 234

[00896] Uma solução de composto 234d (30 mg, 0,067 mmol), NH_4I (97,3 mg, 0,67 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) foi aquecido a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por

TLC preparativa eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e by RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 234 (2,4 mg, 8%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,406 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 8,4, 15,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,62-1,84 (m, 2H), 1,36-1,42 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H).

Exemplo 192. Síntese de Composto 235



Procedimento para a preparação de composto 235b

[00897] A uma solução de composto 235a (100 mg, 0,3 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados composto 235A (104,8 mg, 0,45 mmol) e K_2CO_3 (117 mg, 0,45 mol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 235b com 49% de pureza (10,0 mg, 28%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,80 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 402,2 $[M+H]^+$

Procedimento para a preparação de composto 235c

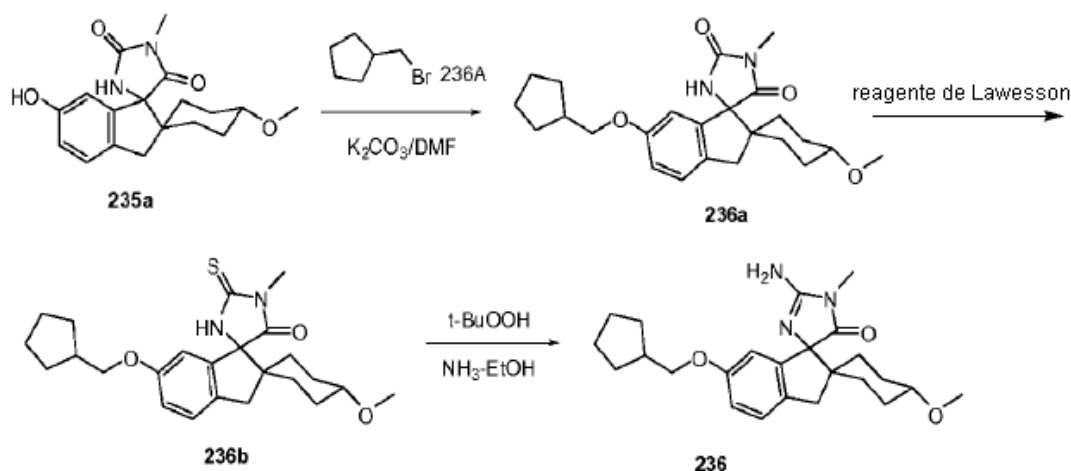
[00898] A uma mistura de composto 235b (30,0 mg, 0,07 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (30,0 mg, 0,07 mmol). A mistura foi aquecida para 130 °C em um reator de micro-

ondas CEM durante 1 hora. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (40 mL x 2). O filtrado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) para fornecer o composto 235c com 80% de pureza (10,0 mg, 33%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS t_R = 0,888 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Procedimento para a preparação de composto 235

[00899] A uma solução de composto 235c (10 mg, 0,023 mmol) em EtOH (4 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) e hidroperóxido de *tert*-butila (0,20 g, 2,22 mol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 235 com 93% de pureza (8,0 mg, 74%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,823 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,35-7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,909-6,904 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,47-1,26 (m, 5H).

Exemplo 193. Síntese de Composto 236



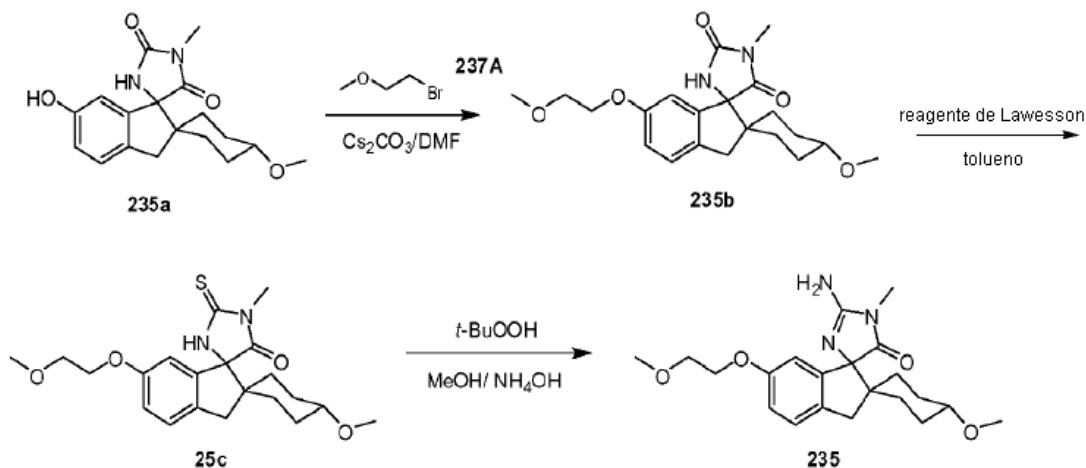
[00900] De acordo com uma síntese similar de composto 235, o composto 235a (50 mg, 0,15 mmol) foi alquilado com o composto 236A (33,5 mg, 0,225 mmol) para fornecer o composto 236a com 84%

de pureza (60,0 mg, 94%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,113 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 399,2 $[M+H]^+$

[00901] O composto 236a (60 mg, 0,15 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (60,0 g, 0,15 mmol) para fornecer o composto 236b com 80% de pureza (38,0 mg, 62%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS t_R = 1,416 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 415,1 $[M+H]^+$.

[00902] Composto 236b (38 mg, 0,09 mmol) foi finalmente convertido no composto 236 (6,3 mg, 16%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,117 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,16-7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,071-7,045 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 5H), 1,61 (m, 3H), 1,39-1,23 (m, 4H).

Exemplo 194. Síntese de Composto 237

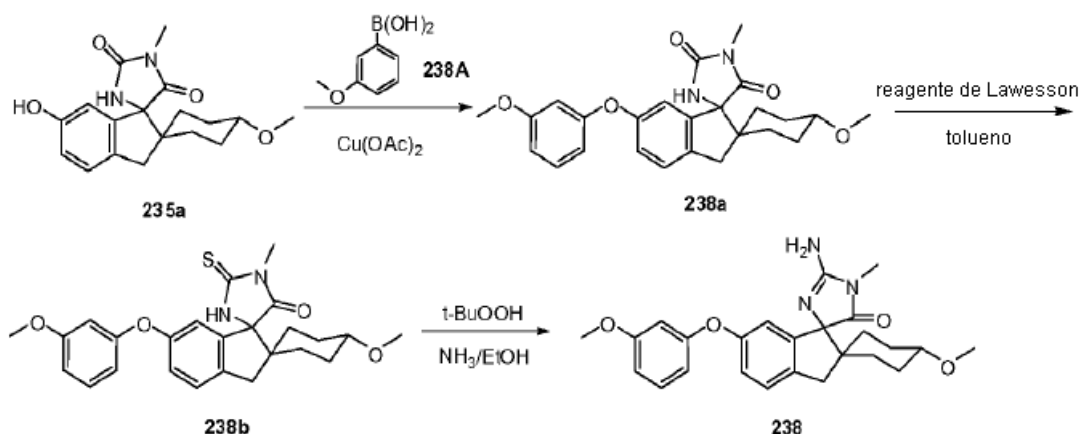


[00903] De acordo com uma síntese similar de composto 235, composto 235a (57 mg, 0,172 mmol) foi alquilado com o composto 237A (34 mg, 0,258 mmol) em Cs_2CO_3 (84 mg, 0,258 mmol) para produzir o composto 235b (32 mg, 48%).

[00904] E composto 235b (32 mg, 0,082 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (50 mg, 0,124 mmol) para fornecer o composto 235c (32 mg, 94%), que foi convertido no composto 235 (2,9 mg, 10%)

como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,994 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 388 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,31-3,35 (m 3H), 3,19 (s, 4H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,27-1,44 (m, 5H).

Exemplo 195. Síntese de Composto 238



Procedimento para a preparação de composto 238a

[00905] A uma mistura de composto 235a (40 mg, 0,12 mmol), composto 238A (40 mg, 0,24 mmol), Et_3N (0,1 mL, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (40 mg) e $Cu(OAc)_2$ (44 mg, 0,24 mmol) em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente sob O_2 atmosphere durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL) e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa com éter de petróleo: acetato de etila (3:1) para fornecer o composto 238a (20 mg, 45%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,321 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$.

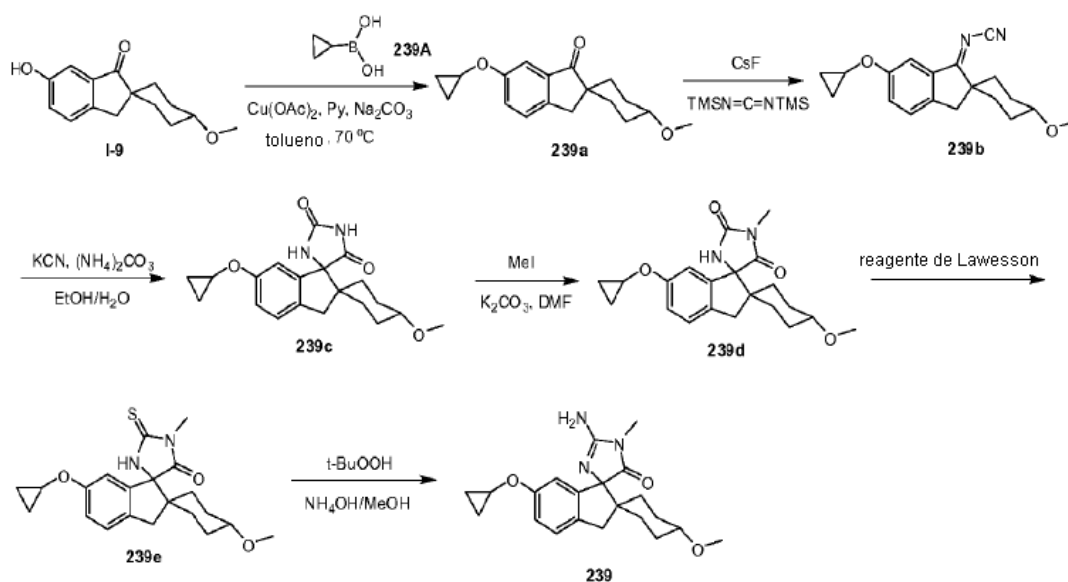
Procedimento para a preparação de composto 238

[00906] Uma suspensão de composto 238a (30 mg, 0,068 mmol) e reagente de Lawesson (31 mg, 0,075 mmol) em tolueno seco (3

mL) foi aquecida sob 120 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 238b (15 mg, 50% de pureza) como um sólido amarelo. LC-MS t_R = 1,435 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 453,1 $[M+H]^+$.

[00907] A mistura de composto 238b (15 mg, 0,033 mmol), *t*-BuOOH (80 mg, 0,887 mmol) em amônia (3 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 238 (3,5 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,000 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 436 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4 Hz, 2,8, 1H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (m, 4H).

Exemplo 196. Síntese de Composto 239



Procedimento para a preparação de composto 239a

[00908] A uma suspensão de composto 239A (70 mg, 0,816 mmol), composto I-9 (100 mg, 0,408 mmol), e Na_2CO_3 (71 mg, 0,816 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionado uma suspensão de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (74 mg, 0,408 mmol) e piridina (33 mg, 0,408 mmol) em tolueno quente (4 mL). A mistura reacional foi aquecida para 70 °C e agitada durante a noite sob ar. A mistura resultante foi resfriada para a temperatura ambiente, e a solução de NH_4Cl aquosa saturada foi adicionado, seguido por água. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo: EtOAc = 3: 1) para produzir o composto 239a (15 mg, 13%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz 1H), 7,14 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 0,73 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 239b

[00909] A uma solução de composto 239a (150 mg, 0,524 mmol) em CH_3CN seco (2 mL) foi adicionado CsF (239 mg, 1,573 mmol) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante 15 minutos, e bis-trimetilsililcarbodiimida (0,59 mL, 2,62 mmol) foi adicionado. A mistura reacional final foi agitada a 50 °C durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e saciada com água (10 mL), extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto 239b (120 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte .

Procedimento para a preparação de composto 239c

[00910] Em um tubo selado de 30 mL foi adicionado o composto 239b (120 mg, 0,387 mmol), KCN (101 mg, 1,548 mmol) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (376 mg, 3,87 mmol). A este sólido foi adicionado H_2O (2 mL) e EtOH

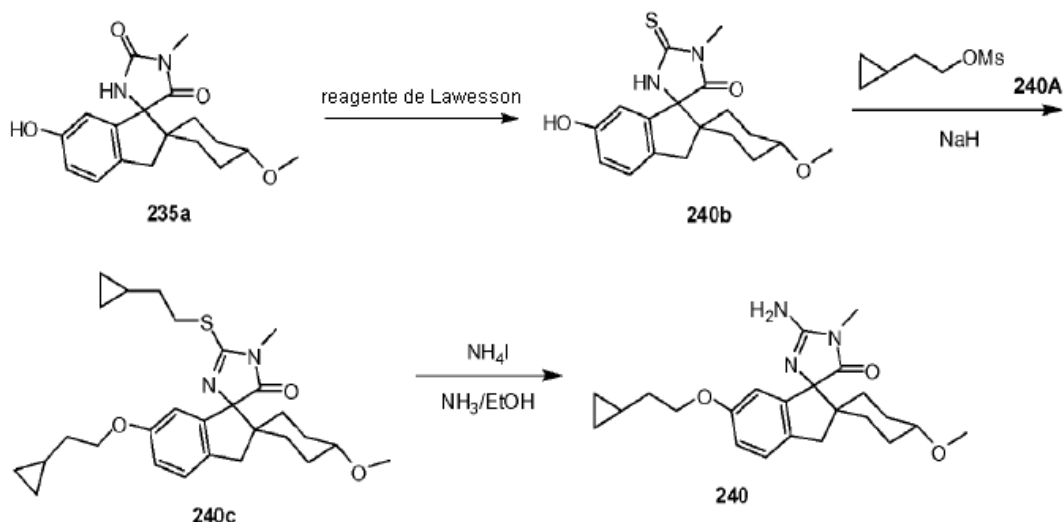
(2mL). O tubo selado foi tampado e aquecido em um banho de óleo a 75 °C durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e água foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc (20 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 239c (138 mg, 100%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 239

[00911] De acordo com uma síntese similar de composto 229, composto 239c (138 mg, 0,387 mmol) foi metilado com MeI (55 mg, 0,387 mmol) para fornecer o composto 239d (100 mg, 70%) como um sólido branco.

[00912] O composto 239d (100 mg, 0,27 mmol) em tolueno seco (3 mL) foi reagido com reagente de Lawesson (164 mg, 0,405 mmol) para fornecer o composto 239e (60 mg, 58%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 239 (8,5 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,040 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 370 $[M+H]^+$; ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,11 (m, 4H), 3,04 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H), 0,75-0,58 (m, 4H).

Exemplo 197. Síntese de composto 240



Procedimento para a preparação de composto 240b

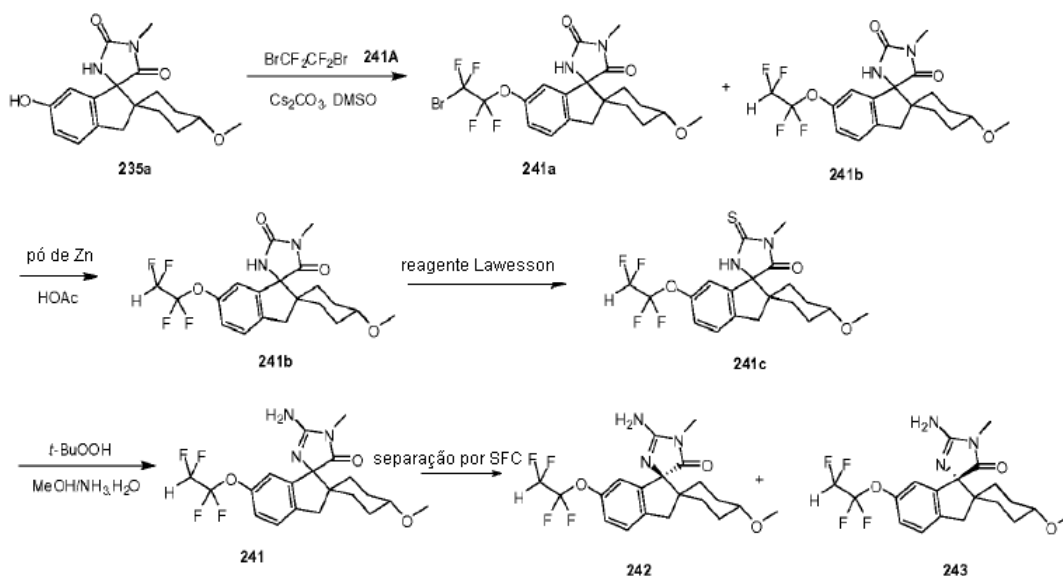
[00913] A uma solução de composto 235a (80 mg, 0,242 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (118 mg, 0,291 mmol) sob N₂. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 60 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) para fornecer o composto 240b (20 mg, 24%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 240c

[00914] A uma solução de composto 240b (30 mg, 0,0865 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (13 mg, 0,346 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 1 hora, o composto 240A (43 mg, 0,259 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com água (15 mL), extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para produzir o composto 240c (30 mg, impuro) como um óleo.

Procedimento para a preparação de composto 240

[00915] A uma solução de composto 240c (15 mg, 0,031 mmol) em NH₃/EtOH (2 mL) foi adicionado NH₄I (46 mg, 0,31 mmol). A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 240 (2,0 mg, 17%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,017 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 4H), 1,27 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,05 (m, 2H).

Exemplo 198. Síntese de compostos 241, 242 e 243**Procedimento para a preparação de compostos 241a e 241b**

[00916] Uma mistura de composto 235a (80 mg, 0,19 mmol), composto 241A (98 mg, 0,38 mmol), e Cs_2CO_3 (93 mg, 0,29 mmol) em DMSO seco (1,5 mL) foi aquecida a 50 °C durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. Após resfriar para a temperatura ambiente, água (10 mL) e CH_2Cl_2 (10 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para produzir uma mistura de compostos 241a e 241b (70 mg, 60%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 241b

[00917] Uma solução de compostos 241a e 241b (70 mg, 0,157 mmol) em HOAc (2 mL) foi aquecida para 50 °C. A uma solução foi adicionado pó de Zn (31 mg, 0,0471 mmol) sob N_2 em porções. Após agitação a 70 °C durante a noite, água (10 mL) e CH_2Cl_2 (10 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A camada

orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (10 mL*3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para produzir o composto 241b (20 mg, 29%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,96-5,68 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,19 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 241c

[00918] A uma solução de composto 241b (40 mg, 0,093 mmol) em tolueno seco (2,5 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (56mg, 0,140 mmol) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 241c (30 mg, 71%) como um sólido branco.

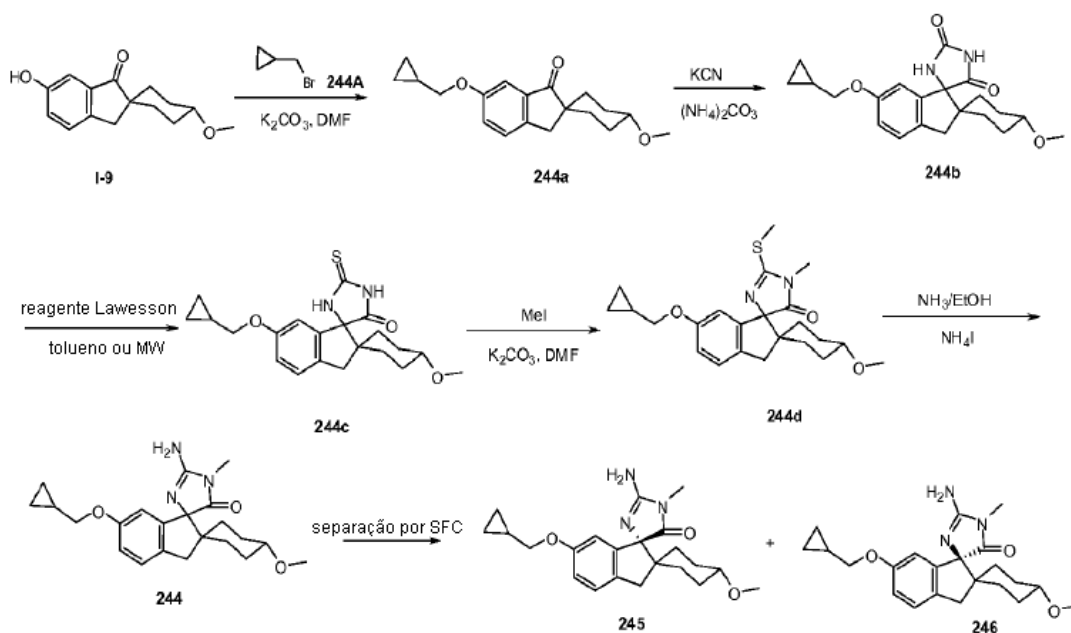
Procedimento para a preparação de composto 241

[00919] A uma solução de composto 241c (30 mg, 0,067 mmol) em MeOH (3 mL) e $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (197 mg, 13,5 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 241 (9 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,063 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,42-6,06 (tt, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22-3,13 (m, 6H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,41-1,22 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89,826, -139,278

Procedimento para a preparação de compostos 242 e 243

[00920] O composto 241 (80 mg, 0,186 mmol) foi separado por SFC para fornecer o composto 243 (15 mg, 19%), LC-MS t_{RA} = 0,899 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,41-6,15 (t, J = 52,8 Hz 1H), 3,36 (s, 3H), 3,15-3,13 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89,925, -139,348; ee%: 100%; e composto 242 (30 mg, 38%) como sólido brancos. LC-MS t_{RB} = 0,893 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,17-6,03 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,05-3,98 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89,918, -139,343; ee%:100%.

Exemplo 199. Síntese de compostos 244, 245 e 246



Procedimento para a preparação de Composto 244a

[00921] A uma solução de composto I-9 (380 mg, 1,53 mmol em DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (422,2 mg, 3,06 mmols), e composto 244A (249,2 mg, 1,84 mmol), a mistura foi agitada em temperatura

ambiente durante a noite. A reação foi adicionada com H₂O (10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 244a (380 mg, 67%) como um sólido branco que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,27-1,34 (m, 1H), 0,79-0,80 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 244

[00922] De acordo com uma síntese similar a I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 244a (380 mg, 1,26 mmol) foi condensado à hidantoína 244b (70 mg, 18%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,191 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 371,2 [M+H]⁺.

[00923] O composto 244b (50 mg, 0,13 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (60 mg, 0,14 mmol) sob N₂ para produzir o composto 244c (30 mg, 57%) como um sólido branco, que foi metilado com MeI (45,6mg, 0,31mmol) para fornecer o composto 244d (20 mg, 65%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,412 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 415,2 [M+H]⁺.

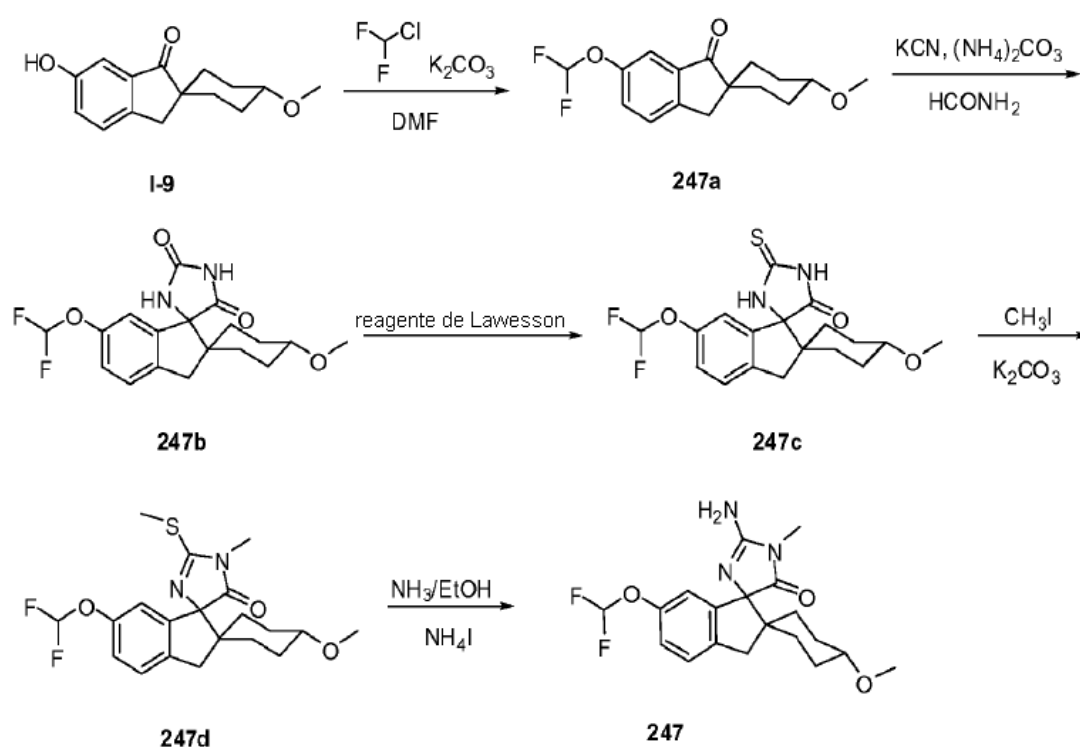
[00924] Finalmente, o composto 244d (20 mg, 0,046 mmol) foi convertido no composto 244 (2,4 mg, 5%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,678 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 384,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,61-0,60 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H).

[00925] O composto 244 (~400 mg) foi purificado por SFC para for-

necer o composto 245 (133,7 mg, 27%), LCMS: t_R = 0,833 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 384,1 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 5,82 min em 16 minutos de cromatografia, ee%=100%, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,17-7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,79 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,97-2,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 3H), 0,61-0,60 (m, 2H), 0,36-0,35 (m, 2H).

[00926] & composto 246 (144 mg, 29%) como sólido branco; LCMS: t_R = 1,080 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 384,3 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 9,28 min em 16 minutos de cromatografia, ee% = 99%. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,17-7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,79 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,97-2,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 3H), 0,61-0,60 (m, 2H), 0,36-0,35 (m, 2H).

Exemplo 200. Síntese de Composto 247



Procedimento para a preparação de composto 247a

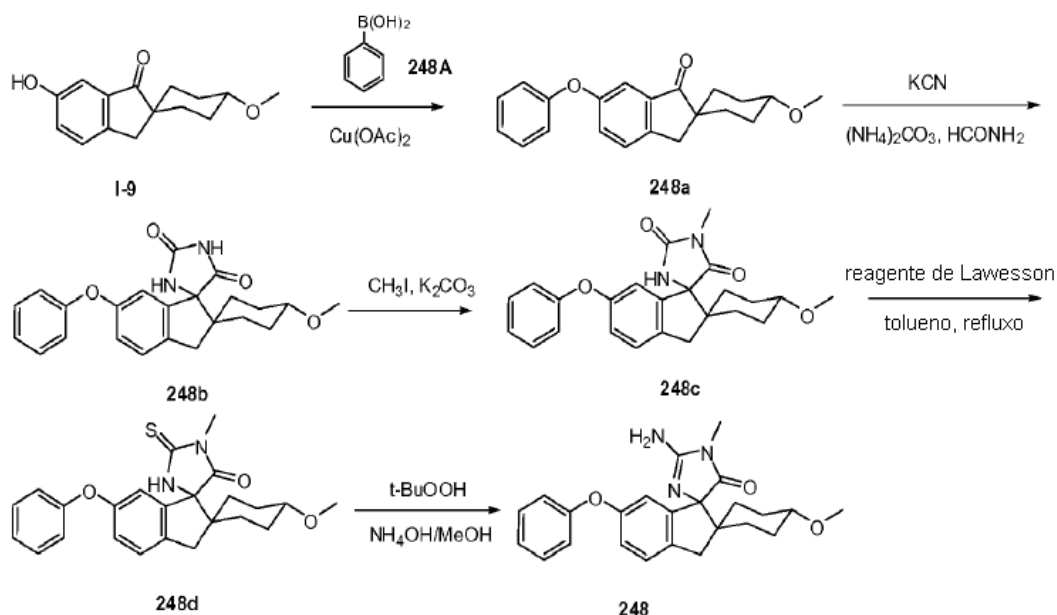
[00927] A uma solução de composto I-9 (1,0 g, 4,06 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,62 g, 4,47 mols). A mistura foi borbulhada com um fluxo de cloro-difluoro-metano a 85 °C durante 6 horas. Água (10 mL) foi adicionada e extraída com EtOAc (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4Cl sat. aq. (2 x 10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e evaporadas sob vácuo para fornecer o bruto. O bruto foi purificado por TLC preparativa (hexano: EtOAc = 5:1) para produzir o composto 247a (420 mg, 35%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 247

[00928] De acordo com uma síntese similar ao composto I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 247a (420 mg, 1,42 mmol) foi condensado à hidantoína 247b (45 mg, 8%) como um sólido branco, e o composto 247b (40 mg, 0,11 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (53 mg, 0,13 mmol) para fornecer o composto 247c (36 mg, 85%) como um sólido branco.

[00929] O composto 247c (36 mg, 0,094 mmol) foi em seguida dimetilado com iodometano (20 mg, 0,14 mmol) em DMF (1 mL) para produzir o composto 247d (21 mg, 54%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 247 (6,1 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,008 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 1H): δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52-6,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,20-1,42 (m, 5H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F): δ -83,426

Exemplo 201. Síntese de Composto 248



Procedimento para a preparação de composto 248a

[00930] Uma suspensão de composto I-9 (247 mg, 2,03 mmols), 248A (500 mg, 2,03 mmols), Cu(OAc)_2 (737 mg, 4,06 mmols), Et_3N (1,42 mL, 10,05 mmol) e peneiras moleculares (200 mg) em CH_2Cl_2 anidro (20 mL) foi agitada sob ar aberto em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1) para fornecer o composto 248a (0,45 g, 85%) como um óleo marrom.

Procedimento para a preparação de composto 248b

[00931] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 248a (450 mg, 1,4 mmol), KCN (180 mg, 2,8 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,1 g, 11,3 mmols) e formamida (15 mL). A mistura foi aquecida a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em gelo. Após acidificação com HCl conc. (20 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavada com água (2 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por recristalização de acetato de etila para produzir o composto 248b.

(0,18 g, 33%) como um sólido preto.

Procedimento para a preparação de composto 248c

[00932] A uma solução de composto 248b (180 mg, 0,46 mmol) em CH_3CN (3,0 mL) foi adicionado K_2CO_3 (100 mg, 0,69 mmol). Após agitar durante 5 minutos, MeI (98 mg, 0,60 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto 248c (120 mg, 87%) como um sólido amarelo, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

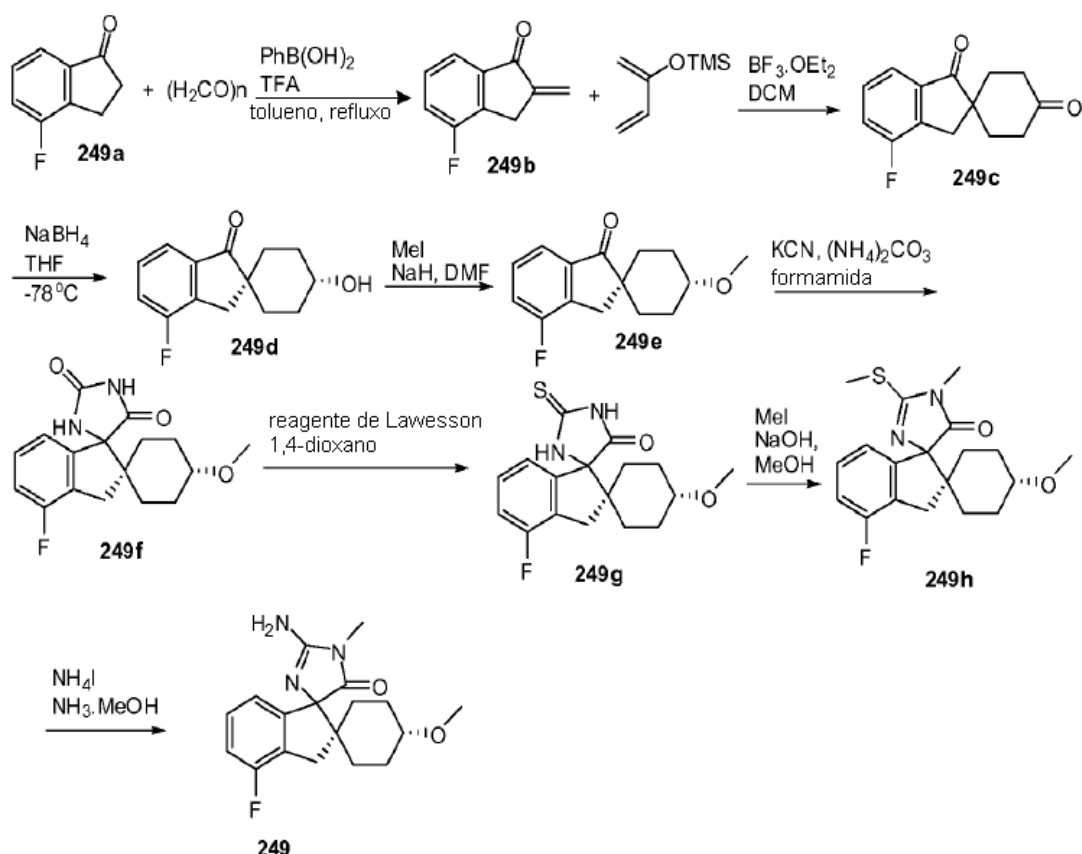
Procedimento para a preparação de composto 248d

[00933] Uma suspensão de composto 248c (120 mg, 0,29 mmol) e reagente de Lawesson (143 mg, 0,35 mmol) em tolueno anidro (3 mL) foi aquecida a 120 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 248d (60 mg, 90%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 248

[00934] Uma solução de composto 248d (60 mg, 0,14 mmol), $t\text{-BuOOH}$ (255 mg, 2,84 mmol) em uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (2 mL/5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa (ácida) para fornecer o composto 248 (17,2 mg, 30%) (sal de TFA) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,967 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 406,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,37-7,30 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 7,14-7,09 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,01-6,91 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 3,15-3,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,51-1,29 (m, 5H).

Exemplo 202. Síntese de Composto 249



Procedimento para a preparação de composto 249b

[00935] A um frasco de fundo redondo de 1000 mL foram carregados 4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (249a) (5,04 g, 33,6 mmols), paraformaldeído (10,08 g, 336 mmols), ácido fenilborônico (4,92 g, 40,3 mmols) seguido por tolueno (235 mL), à suspensão foi adicionado TFA 2,6 mL, 33,6 mmols), e a suspensão resultante foi refluxada durante 4 horas, o que resultou em uma solução amarelada clara. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, e o pH foi ajustado para 7 - 8 adicionando NaHCO_3 saturado. Após extrair com acetato de etila, as camadas orgânicas foram combinadas, e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (0 a 30% de EtOAc/Hexano) para fornecer 4-fluoro-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (249b) (3,91 g, 72%). LC-MS t_R = 1,49 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Procedimento para a preparação de composto 249c

[00936] A uma solução de 4-fluoro-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (249b) (3,71 g, 22,9 mmols) e (buta-1,3-dien-2-ilóxi)trimetilsilano (5,2 mL, 29,8 mmols) em DCM (200 mL) a 0°C, foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,5 mL gota a gota. A solução resultante foi agitada a 0°C durante mais 30 minutos, saciada com MeOH (0,3 mL), aquecida para a temperatura ambiente, acidificada com solução aquosa de HCl a 2N (15 mL) e extraída com DCM (10 mLx4). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (0 a 50% EtOAc/Hexano) para fornecer 4'-fluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (249c) (2,77 g, 49%). LC-MS $t_R = 1,41$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 249d

[00937] A uma solução de 4'-fluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (249c) (2,77 g, 11,9 mmols) em THF (40 mL) a -78 °C, foi adicionado NaBH_4 (0,45 g, 11,9 mmols) porção a porção (controlar a temperatura abaixo -70°C). A solução resultante foi agitada a -78°C durante mais 30 minutos, e -78°C acetona foi adicionada para saciar o NaBH_4 extra. A mistura reacional foi em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente, água (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL X 4), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (0 a 60% de EtOAc/Hexano) para fornecer (1r,4r)-4'-fluoro-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (249d) e seu isômero como uma mistura 3:1 (2,35 g, 84%), que não pode ser separada por cromatografia de fase normal. LC-MS $t_R = 1,29$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Para seu isômero, LC-MS $t_R = 1,37$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 249e

[00938] A uma solução de (1r,4r)-4'-fluoro-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (249d) (2,11 g, 9,0 mmols) em DMF anidro (30 mL) foi adicionado suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 1,80 g, 27,0 mmols) em DMF (5 mL) gota a gota. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, a conclusão da reação foi confirmada por LC-MS. A reação foi saciada adicionando MeOH lentamente seguido por água, após extração com DCM, a camada orgânica foi evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (20% de EtOAc/Hexano) para fornecer (1r,4r)-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (5) (1,50 g, 67%), os dois isômeros ainda não puderam ser separados. O produto foi recristalizado com hexano para fornecer isômero puro 249e (0,94 g, 63%).

Procedimento para a preparação de composto 249f

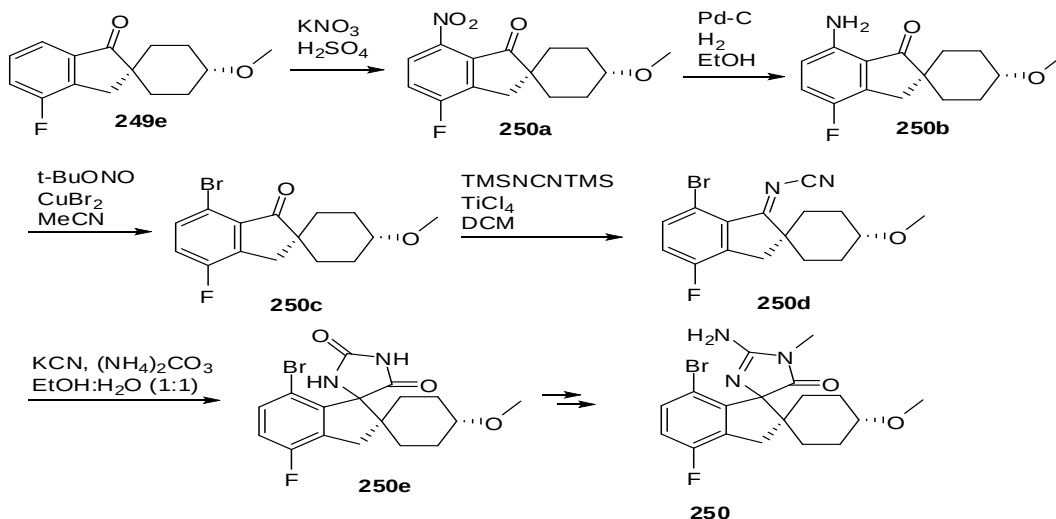
[00939] De acordo com uma síntese similar de composto I-6 descrita no exemplo I-2, (1r,4r)-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (249e) (0,22 g, 0,89 mmol) foi condensado à hidantoína 249f (100 mg, 64% produção corrigida, 99 mg de material de partida 249e foram recuperados). LC-MS t_R = ,23 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 319 $[M+H]^+$.

[00940] Hidantoína 249f (100 mg, 0,31 mmol) foi reagida com reagente de Lawesson (125 mg, 0,31 mmol) para produzir tioidantoína 249g (91,3 mg, 88%). LC-MS t_R = 1,37 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 335 $[M+H]^+$. Esta tioidantoína 7 (91,3 mg, 0,27 mmol) foi também MeI dimetilado (0,2 mL, excesso) para fornecer tioéter 249h (79,7 mg, 80%). LC-MS t_R = 1,74 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 363 $[M+H]^+$.

[00941] Finalmente, tioéter 249h (40 mg, 0,11 mmol) foi convertido no composto 249 como um sal de TFA (25,6 mg, 70%). LC-MS t_R = 1,09 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 332 $[M+H]^+$; ^1H

RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,26 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,44-1,22 (m, 5H).

Exemplo 203. Síntese de Composto 250



Procedimento para a preparação de composto 250a

[00942] A uma solução de (1r,4r)-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (249e) (1,17 g, 4,7 mmols) em H_2SO_4 concentrado (6,0 mL) a 0 °C, foi adicionado KNO_3 (0,48 g, 4,7 mmols) em H_2SO_4 concentrado (1,5 mL) gota a gota. A solução resultante foi agitada a 0 °C durante 2 horas, gelo foi adicionado para interromper a reação, e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 4), orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado (10 mL), salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido em vácuo para fornecer (1r,4r)-4'-fluoro-4-metóxi-7'-nitroespiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250a) (1,31 g, 95%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS t_R = 1,68 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 250b

[00943] Uma solução de 1r,4r)-4'-fluoro-4-metóxi-7'-nitroespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250a) (1,31 g, 4,5 mmols) e Pd-C (100 mg) em EtOH (60 mL) foi agitada com o auxílio de um balão de H_2 em

temperatura ambiente durante 5 horas. A conclusão da reação foi confirmada por LC-MS, e a solução foi filtrada, e removida em vácuo para fornecer (1r,4r)-7'-amino-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250b) (1,18 g, 100%) , que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS t_R = 1,58 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 264 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 250c

[00944] A uma solução de $CuBr_2$ (1,25 g, 5,55 mmols) e nitrito de terc-butila (1,48 mL, 11,1 mmols) em MeCN anidroso (15 mL) a 0°C foi adicionado (1r,4r)-7'-amino-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250b) (1,17 g, 4,44 mmols) em MeCN anidroso (5 mL) gota a gota para manter a temperatura menor do que 5 °C. Após adição, a solução resultante foi aquecida lentamente para a temperatura ambiente, e agitada por mais 1 hora, saciada com HCl a 1 N, e extraída com EtOAc (10 mL x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (0 a 50% EtOAc/Hexano) para fornecer (1r,4r)-7'-bromo-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250c) (1,15 g, 79%). LC-MS t_R = 1,84 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 327 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 250d

[00945] A uma solução de (1r,4r)-7'-bromo-4'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (250c) (1,14 g, 3,48 mmols) em DCM anidroso (35 mL) foi adicionado $TiCl_4$ (1 M em DCM, 7,0 mL, 7,0 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente, em seguida N,N'-metanodiilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (1,74 mL, 7,6 mmols) foi adicionado gota a gota. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. água foi adicionado, e a mistura foi extraída com DCM (10 mLx4). As camadas orgânicas com-

binadas foram lavadas com água (10 mL), salmoura (10 mL), e secadas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido em vácuo para fornecer (E)-N-((1r,4r)-4'-bromo-7'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida bruto (250d) (1,22 g, 100%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS $t_R = 1,82$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

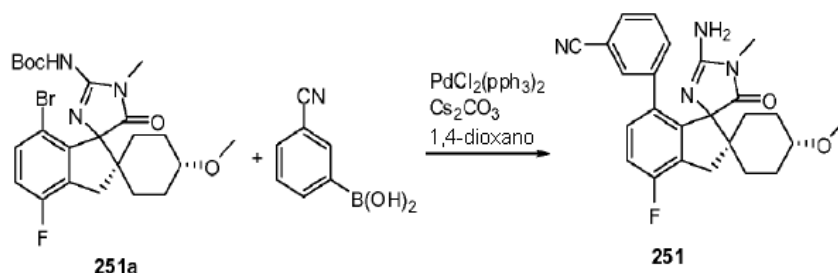
Procedimento para a preparação de composto 250e

[00946] A um tubo selado de 50 mL foi carregado (E)-N-((1r,4r)-4'-bromo-7'-fluoro-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (250d) (1,22 g, 3,48 mmols), KCN (0,47 g, 7,0 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2,34 g, 24,4 mmols), e EtOH (10 mL) e água (10 mL). O tubo foi selado, e aquecido a 75 °C durante a noite. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, e água (15 mL) foi adicionado, filtrada para fornecer o produto sólido 6 (0,70 g), a filtração foi extraída com DCM, após remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida para fornecer mais 0,24 de produto 250e (total 68%).

Processo para Síntese de composto 250

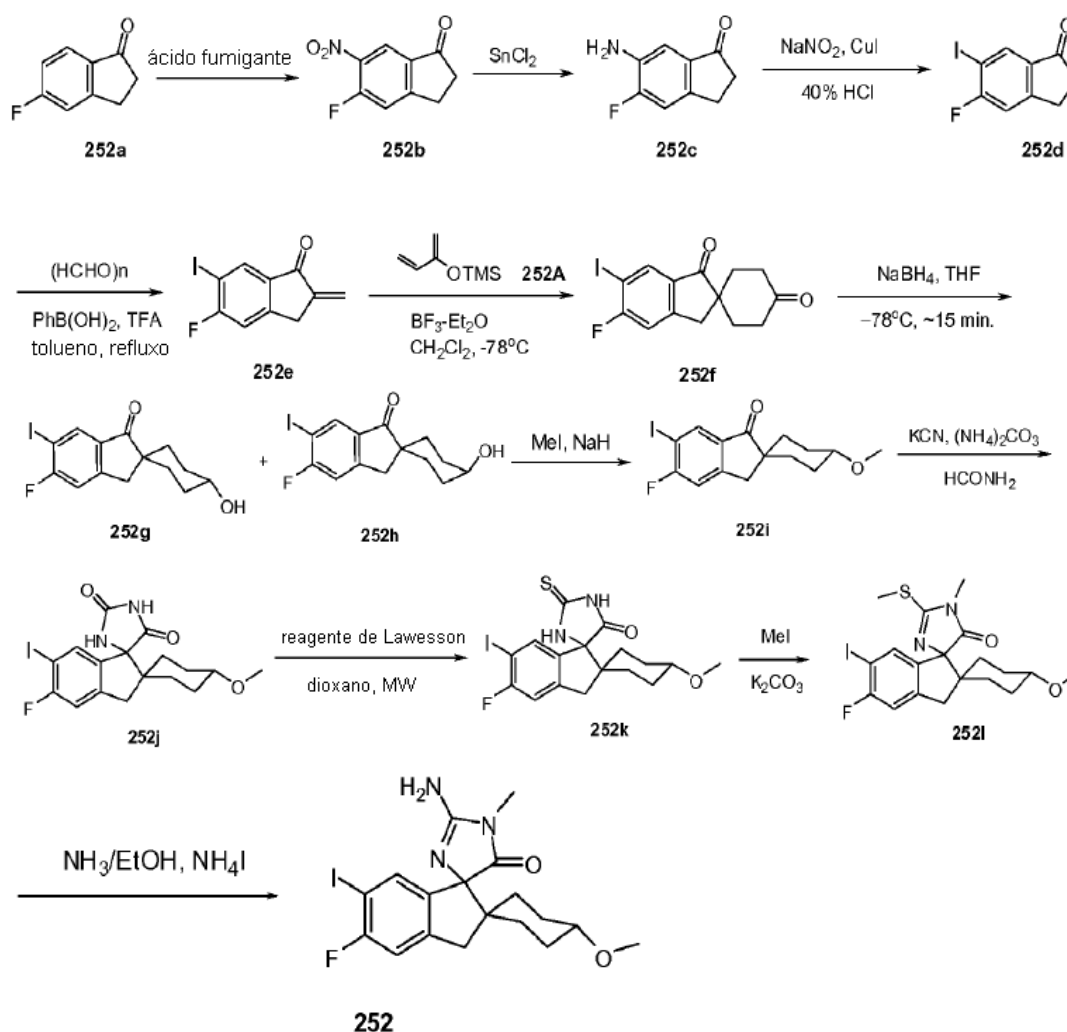
[00947] Usando a síntese similar de composto 249, o composto 250 foi sintetizado como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,21$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,48 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,56-1,26 (m, 5 H); ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,8, -121,0.

Exemplo 204. Síntese de composto 251



[00948] A um tubo CEM de 10 mL foi carregado o composto 251a (102 mg, 0,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{pph}_3)_2$ (7,0 mg), Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol), 1,4-dioxano (1 mL) e água (0,2 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 30 minutos. A solução foi filtrada, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado com HPLC para fornecer o composto 251 (5,5 mg, 6%). LC-MS t_R = 1,31 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,80 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,60-7,24 (m, 2 H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,36 (s, 3 H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 5H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,52-1,24 (m, 5H); ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77, -120.

Exemplo 205. Síntese de Composto 252



Procedimento para a preparação de composto 252b

[00949] A uma solução bem agitada de ácido nítrico fumegante (92 mL) foi adicionado o composto 252a (20 g, 133 mmols) a 0 °C lentamente. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 3 horas. TLC mostrou que a reação estava concluída, e a mistura reacional foi vertida em gelo (100 g) para fornecer o sólido amarelo. A mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em acetato de etila (200 mL) e lavada com água (2 x 500 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo para fornecer o composto 252b (8,5 g, 33%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,36-8,44 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 252c

[00950] A uma solução de SnCl₂ (39,35 g, 174 mmols) em HCl aquoso conc. (33 mL) foi adicionado uma solução de composto 252b (8,5 g, 43,6 mmols) em 95% etanol (16 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. TLC mostrou que a reação estava concluída, e a mistura foi tratada com solução de NaOH aquosa a 50% (100 mL) para fornecer o sólido amarelo. A mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em CH₂Cl₂ (200 mL). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi secado sobre Na₂SO₄ e concentrado a vácuo para fornecer o composto 252c (5,5 g, 77%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 6,99-7,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,93-2,96 (m, 2H), 2,58-2,60 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 252d

[00951] Uma mistura de composto 252c (5,5 g, 33,3 mmols) em HCl conc. (19 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Em seguida, à mistura foi adicionado gelo (10 g) e agitada por alguns minutos. Em seguida, à mistura acima foi adicionado uma solução de NaNO₂ (2,59 g, 36,7 mmols) em H₂O (13 mL) lentamente ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura entre -5 °C~0 °C, e agitada durante 30 minu-

tos. Em seguida à mistura foi adicionado uma solução de KI (55,24 g, 333 mmols) em H₂O (70 mL) lentamente e agitada por mais 3 horas. A mistura resultante foi filtrada, e o filtrado foi extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto 252d (5 g, 54%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 252e

[00952] Uma solução de composto 252d (10 g, 36,2 mmols), paraformaldeído (5,1 g, 163 mols), sal de TFA de N-metilanilina (12 g, 54,3 mmols) em THF anidroso (120 mL) foi refluxada durante 8 horas. Quando o material de partida foi totalmente consumido, a mistura crua foi resfriada para a temperatura ambiente, concentrada para fornecer o resíduo, extraída com acetato de etila (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 10:1) para fornecer o composto 252e (6,7 g, 65%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,66 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 252f

[00953] A uma solução de composto 252e (1,6 g, 5,56 mmols, 1 equivalente) em diclorometano (20 mL) foi adicionado 2-trimetilsililóxi-1,3-butadieno (1,05 mL, 6,11mmols, 1,1 equivalente) e a reação foi resfriada para -78 °C. Após agitar durante 15 minutos a -78 °C, BF₃·Et₂O (0,36 mL, 2,78 mmols, 0,5 equivalente) foi lentamente adicionado e a reação foi deixada agitar a -78 °C. Durante a adição, a cor da solução mudou de incolor para amarelo claro. Após 25 minutos da adição de BF₃·Et₂O, a TLC indicou total consumo do dienófilo, forma-

ção do aduto Diels Alders de silil enol éter e a cetona desejada. A reação foi rapidamente saciada com MeOH (3,5 mL), deixada agitar 5 min a -78 °C e aquecida para a temperatura ambiente. Assim que em temperatura ambiente, uma solução de HCl diluída aquosa (2 M, 25 mL) foi adicionada e a solução bifásica foi deixada agitar não mais do que 5 minutos. As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. Neste ponto, a TLC indicou principalmente a cetona desejada juntamente com outros sub-produtos menores. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 10:1). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida produzindo o composto 252f (0,72 g, 37%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de compostos 252g e 252h

[00954] Uma solução de composto 252f (720 mg, 2,01 mmols) em THF (8 mL) foi resfriada para -78 °C. Após 5 minutos, NaBH₄ (76 mgs, 2,01 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada a -78 °C não mais do que 5 minutos. Quando TLC indicou o consumo da dicetona, a reação foi saciada pela adição de MeOH (2 mL). A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL). Água foi adicionada (25 mL), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida para produzir a mistura contendo o composto 252g e composto 252h (750 mg, 90% de rendimento bruto) como um óleo amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 252i

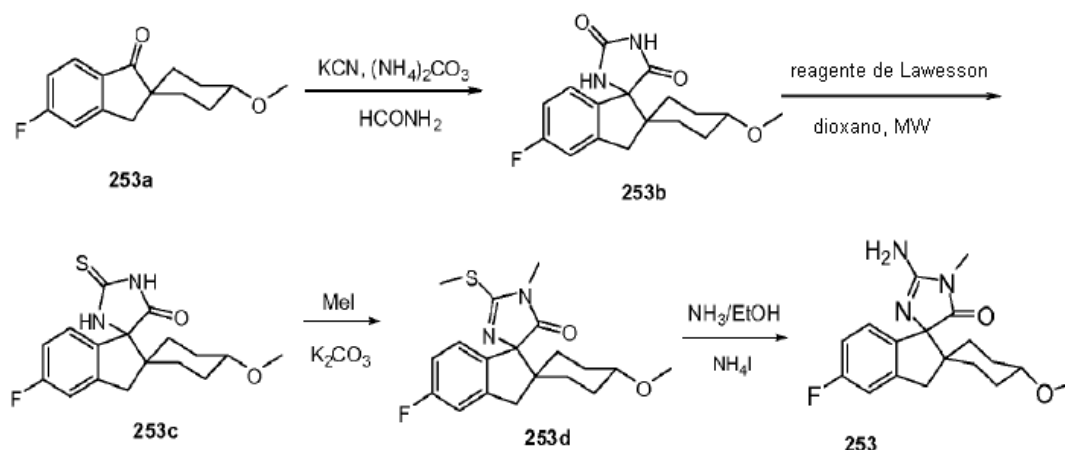
[00955] A uma solução de composto 252g (800 mg, 2,22 mmols)

em THF (12 mL) foi adicionado NaH (267 mg, 6,66 mmols) e a mistura foi agitada a 0 °C durante 15 minutos. Em seguida, à mistura acima foi adicionado iodeto de metila (1,39 mL, 22,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e TLC mostrou a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita, e lavada com acetato de etila (40 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 40:1) para produzir o composto 252i (200 mg, 23%) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 252

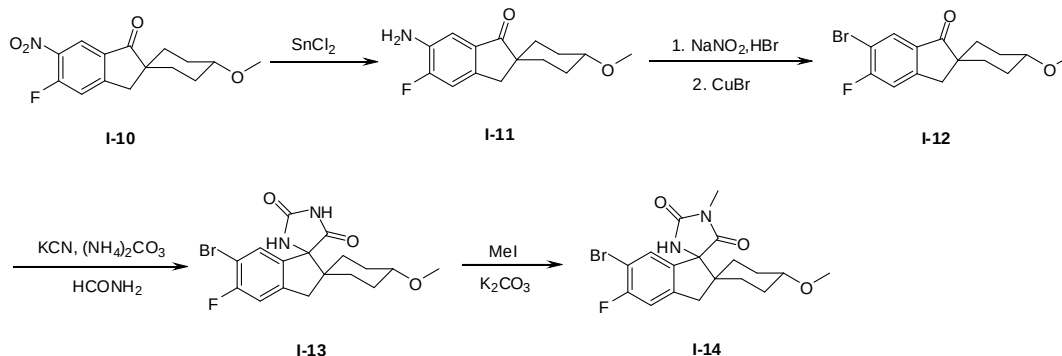
[00956] De acordo com uma síntese similar de composto I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 252i (617 mg, 2,0 mmols) foi condensado à hidantoína 252j (50 mg, 6%) como um sólido branco. Hidantoína 252j (20 mg, 0,045 mmol) foi em seguida reagida com reagente de Lawesson (18 mg, 0,045 mmol) para fornecer o composto 252k (10 mg, 50%) como um sólido amarelo.

[00957] O composto 252k (15 mg, 0,033 mmol) foi em seguida dimetilado com MeI (9 mg, 0,063 mmol) para fornecer o composto 252l (8 mg, 50% de rendimento bruto) como um sólido amarelo, que foi convertido no composto 252 (1 mg, 15%). LC-MS t_R = 0,937 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,23-3,33 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 1H) ; 1,34-1,45 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 2H)

Exemplo 206. Síntese de Composto 253

[00958] De acordo com uma síntese similar de composto I-6 descrita no exemplo I-2, o composto 253a (800 mg, 2,45 mmols) foi condensado à hidantoína 253b (500 mg, 49%) como um sólido branco. Em seguida, o composto 253b (200 mg, 0,47 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (254 mg, 0,47 mmol) em tolueno anidroso (6 mL) para fornecer o composto 253c (70 mg, 33%) como um sólido amarelo, que foi dimetilado com MeI (118 mg, 0,42 mmol) e K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmol) para fornecer o composto 253d (70 mg, 90%) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[00959] Finalmente, o composto 253d (75 mg, 0,21 mmol) foi convertido no composto 253 (6,0 mg, 8%). LC-MS $t_R = 0,854$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,10-7,15 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,23-3,33 (s, 3H), 3,15-3,18 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,26-1,34 (m, 3H), 1,14-1,22 (m, 2H).

Exemplo I-4. Síntese de hidantoína I-14**Procedimento para a preparação de composto I-11**

[00960] A uma solução de SnCl_2 (9,25 g, 41 mmols) em HCl conc. (7,5 mL) foi adicionado uma solução de composto I-10 (3 g, 10,24 mmols) em 95% etanol (3,6 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. TLC mostrou que a reação foi completada; a mistura foi tratada com solução de NaOH aquosa a 50% (50 mL) para fornecer o sólido amarelo. A mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrada foi dissolvida em CH_2Cl_2 (100 mL). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi secado sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto I-11 (2 g, 67%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto I-12

[00961] Uma mistura de composto I-11 (2 g, 7,60 mmols) em HBr conc. (13,3 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Em seguida, à mistura foi adicionado gelo (10 g) e agitada por alguns minutos. Em seguida, à mistura acima foi adicionado uma solução de NaNO_2 (585 mg, 8,36 mmols) em H_2O (2,28 mL) lentamente ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ~ $0\text{ }^\circ\text{C}$, e agitada durante 30 minutos. Em seguida à mistura foi adicionado uma solução de CuBr (1,21 g, 8,36 mmols) em HBr conc. (13,3 mL) lentamente e agitada por mais 30 minutos. A mistura resultante foi filtrada, e o filtrado foi extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto I-12 (0,85 g, 41%) como um sólido amarelo.

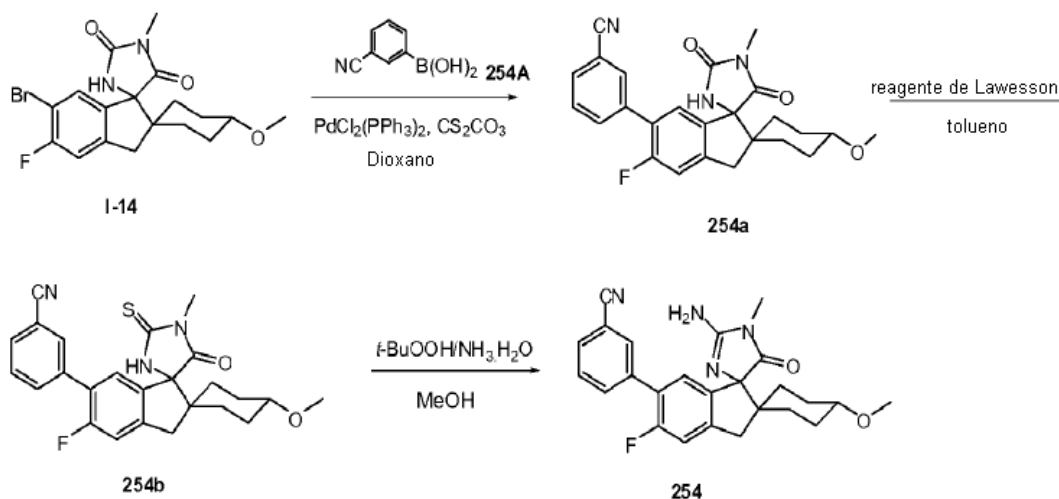
Procedimento para a preparação de composto I-13

[00962] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto I-12 (850 mg, 2,60 mmols), KCN (338 mg, 5,20 mmols) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,87 g, 19,5 mmols) em formamida (25 mL). A mistura foi agitada a 110 °C durante 72 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e vertida em gelo (10 g). Após acidificação com solução de HCl concentrada (10 mL), a mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em acetato de etila (100 mL) e lavada com água (2 x 200 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto I-13 (650 mg, 63%) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto I-14

[00963] A uma solução de composto I-13 (140 mg, 0,354 mmol) em CH_3CN (7 mL) foi adicionado MeI (77 mg, 0,53 mmol) e K_2CO_3 (77 mg, 0,53 mmol). Após ser agitada a 80 °C durante 15 minutos em micro-ondas, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi dissolvido em CH_2Cl_2 , filtrado e o filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 2:1) para fornecer o composto I-14 (70 mg, 50%) como um sólido amarelo.

Exemplo 207. Síntese de Composto 254



Procedimento para a preparação de composto 254a

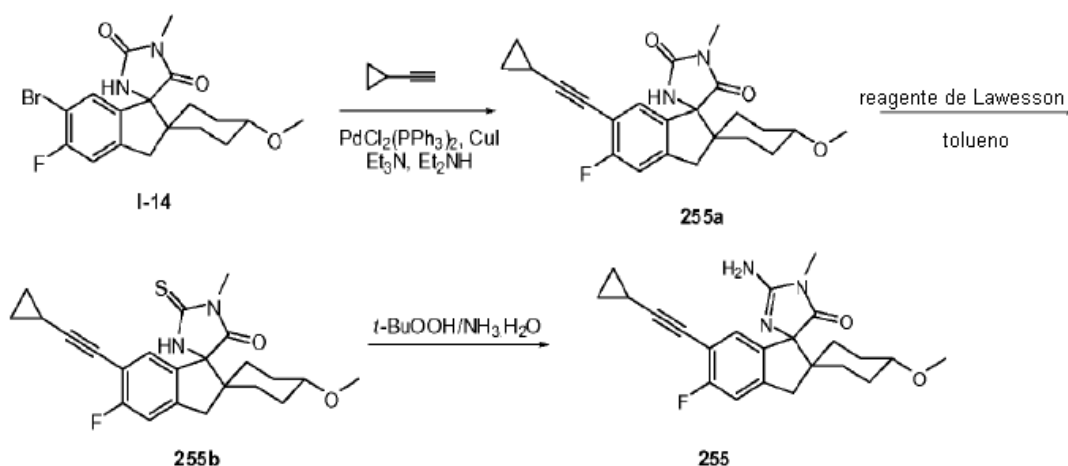
[00964] Uma solução contendo o composto 254A (48 mg, 0,329 mmol) e o composto I-14 (90 mg, 0,220 mmol) em dioxano (6 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 1,56 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15,6 mg) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada por meio de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 15:1) para fornecer o composto 254a (65 mg, 73%).

Procedimento para a preparação de composto 254b

[00965] Uma suspensão de composto 254a (65 mg, 0,15 mmol) e reagente de Lawesson (61 mg, 0,15 mmol) em tolueno anidro (4 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etila = 3:1) para fornecer o composto 254b (26 mg, 40%) como um sólido amarelo.

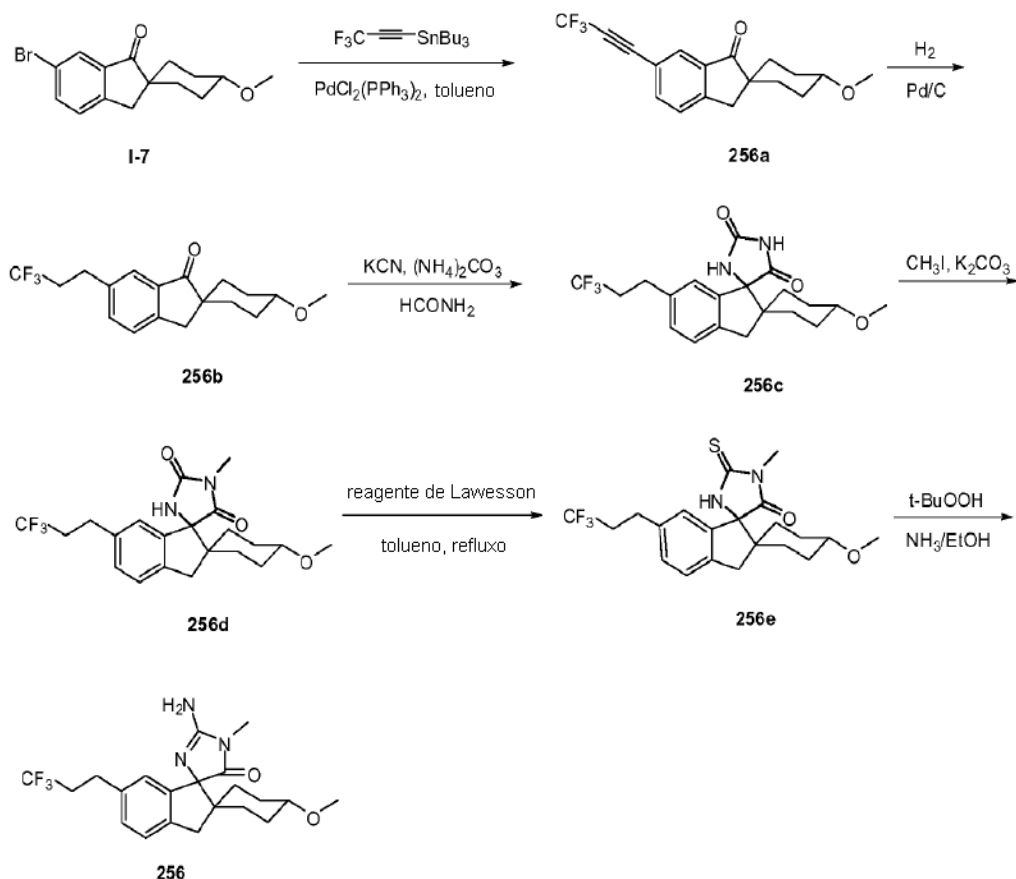
Procedimento para a preparação de composto 254

[00966] Uma solução de composto 254b (26 mg, 0,058 mmol) e *t*-BuOOH (104 mg, 1,158 mmol) em NH_4OH (0,8 mL) e MeOH (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC para fornecer o composto 254 (3,2 mg, 12%). LC-MS t_R = 0,970 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,70-7,81 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 14,4 Hz, 4H), 3,23-3,33 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,21-1,32 (m, 1H), 1,18-1,25 (m, 2H).

Exemplo 208. Síntese de Composto 255

[00967] De acordo com uma síntese similar de composto 254, o composto I-14 (20 mg, 0,049 mmol) foi acoplado com acetileno de ciclopropila (0,2 mL, excesso) no presente de CuI (0,5 mg, 0,00245 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,7 mg, 0,00245 mmol) para fornecer o composto 255a (18 mg, 96%) como um sólido branco.

[00968] O composto 255a (20 mg, 0,051 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (20,4 mg, 0,051 mmol) para fornecer o composto 255b (7 mg, 34%) como um sólido amarelo, que foi convertido no composto 255 (2,2 mg, 31%). LC-MS $t_R = 1,001$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 6,95-7,01 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 3,23-3,33 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,05(s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,42-1,45 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,10-1,18(m, 2H), 0,75-0,85 (m, 2H), 0,60-0,66 (m, 2H).

Exemplo 209. Síntese de Composto 256**Procedimento para a preparação de composto 256a**

[00969] Uma solução contendo o (3,3,3-trifluoroprop-1-ínil)estano de tributila (1,166 g, 2,91 mmols) e composto I-7 (600 mg, 1,94 mmol) em tolueno (10 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (68 mg, 0,097 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 3:1) para fornecer o composto

256a (400 mg, 64%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 256b

[00970] A uma solução de composto 256a (5 mg, 0,016 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado Pd/C (2 mg, 10% em peso). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, sob atmosfera de H₂ (1 atm), LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 256b (4 mg, bruto, 80%) como um sólido branco, que foi usado diretamente durante a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 256c

[00971] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 256b (100 mg, 0,307 mmol), KCN (40 mg, 0,614 mmol), e (NH₄)₂CO₃ (221 mg, 2,3 mmols). Formamida (25 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas, e a mistura reacional foi resfriada, e vertida em gelo. Após acidificação com solução de HCl aquosa concentrada (3 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (100 mL) e lavada com água (2 x 25 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto bruto 256c, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 4 (68 mg, 56%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 256d

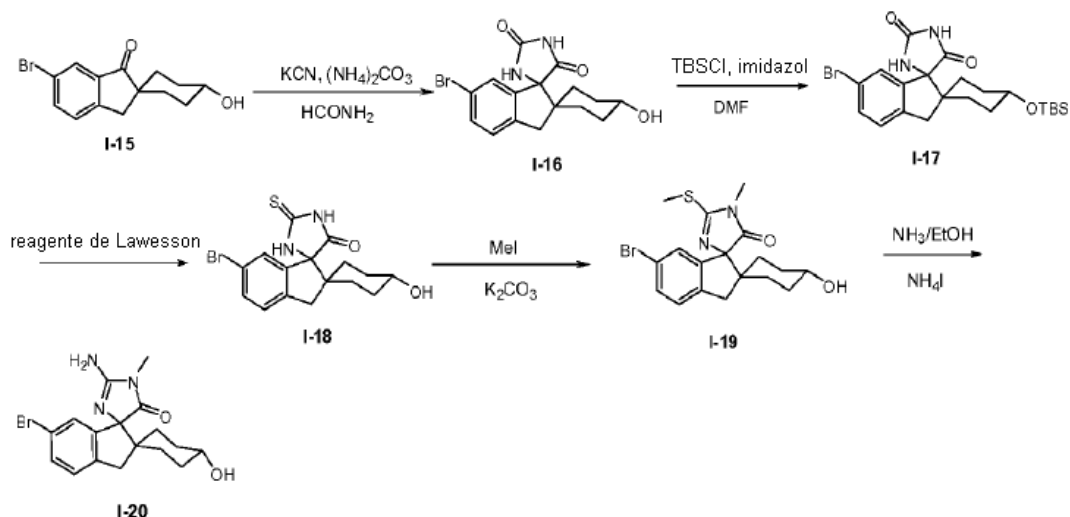
[00972] A uma solução de composto 256c (50 mg, 0,126 mmol) em CH₃CN (4 mL) foi adicionado K₂CO₃ (52 mg, 0,378 mmol). Após ser agitada durante 5 minutos, Mel (20 mg, 0,139 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos em micro-ondas, e a 100 °C durante mais 10 minutos. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto 256d (30 mg, 55%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 256e

[00973] Uma solução de composto 256d (16 mg, 0,039 mmol) e reagente de Lawesson (16 mg, 0,039 mmol) em tolueno seco (1,5 mL) foi aquecida a 140 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 2:1) para fornecer o composto 256e (14 mg, 84%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 256

[00974] Uma mistura de composto 256e (30 mg, 0,07 mmol) e hidroperóxido de t-butila (127 mg de uma solução a 65% em água, 1,41 mmol) em NH₃/EtOH (10 mL, 5 N) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, LCMS mostrou que a reação foi concluída, em seguida mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) e HPLC preparativa forneceu o composto 256 (5,7 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,097 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,23-7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,04-3,06 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,81-2,85 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,36-2,49 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 1H), 1,57-1,65 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H). ¹⁹F RMN (CD₃OD): δ -58,90, -64,78, -68,17.

Exemplo I-5. Síntese de Intermediário I-20Procedimento para a preparação de composto I-16

[00975] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto I-15 (4,33 g, 14,67 mmols), KCN (1,9 g, 29,36 mmols) e (NH₄)₂CO₃ (10,57 g, 110,03 mmols) em formamida (80 mL). A mistura foi agitada a 110 °C durante 72 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e vertida em gelo (20 g). Após acidificação com solução de HCl concentrada (25 mL), a mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em acetato de etila (100 mL) e lavada com água (2 x 500 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto I-16 (2,78 g, 52%) como um sólido marrom.

Procedimento para a preparação de composto I-17

[00976] Uma solução de composto I-16 (1,8 g, 4,95 mmols), TBSCl (0,89 g, 5,93 mmol) e imidazol (674 mg, 9,9 mmols) em DMF (18 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (15 mL) e EtOAc (3 x 10 mL) foram adicionados, e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto I-17 (1,3 g, 60%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto I-18

[00977] Uma suspensão de composto I-17 (1,3 g, 2,73 mmols) e

reagente de Lawesson (1,1 g, 2,73 mmols) em tolueno anidroso (52 mL) foi aquecido ao refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) para fornecer o composto I-18 (750 mg, 71%) como um sólido amarelo.

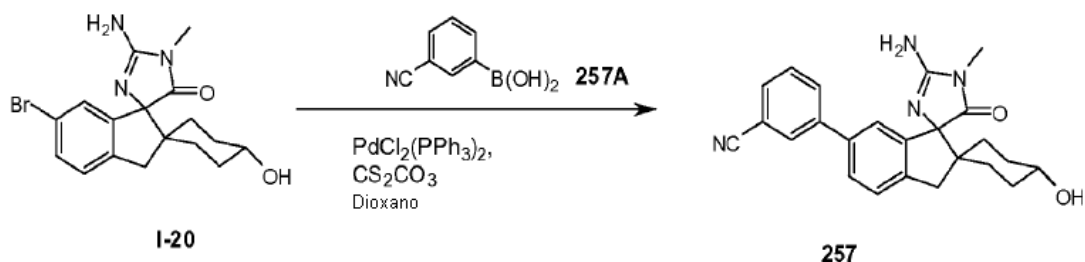
Procedimento para a preparação de composto I-19

[00978] A uma solução de composto I-18 (50 mg, 0,132 mmol) em CH_3CN (4 mL) foi adicionado MeI (37 mg, 0,263 mmol) e K_2CO_3 (73 mg, 0,53 mmol). Após ser agitada a 60 °C durante 10 minutos em micro-ondas, mais MeI (37 mg, 0,263 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante mais 10 minutos em micro-ondas, concentrada a vácuo para fornecer o composto I-19 (40 mg, 80%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de Composto I-20

[00979] Uma solução de composto I-19 (80 mg, 0,196 mmol) e NH_4I (284 mg, 1,96 mmol) em NH_3/EtOH (5,0 N, 3,5 mL) foi irradiada a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (15 mL), e agitado durante 30 minutos. A mistura foi filtrada, concentrada a vácuo para fornecer o composto I-20 (30 mg, 38%) como um sólido amarelo.

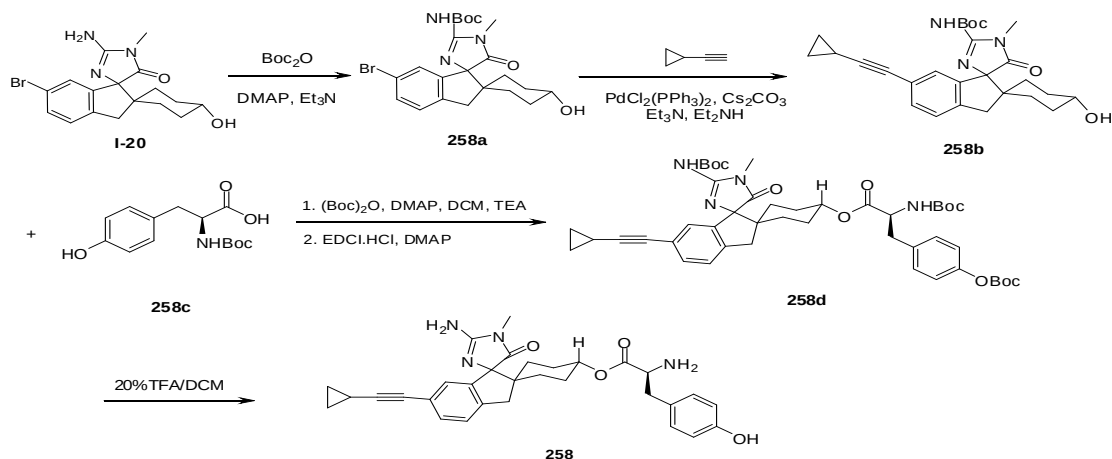
Exemplo 210. Síntese de Composto 257



[00980] Uma solução contendo o composto I-20 (30 mg, 0,080 mmol) e composto 257A (17,5 mg, 0,119 mmol) em dioxano (2 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 0,56 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional duran-

te 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,6 mg, 0,008 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada por meio de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 257 (2,4 mg, 7%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,846 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,45(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,10(s, 3H), 1,83-1,95 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,30-1,48 (m, 3H).

Exemplo 211. Síntese de Composto 258



Procedimento para a preparação de Composto 258a

[00981] A uma solução de composto I-20 (400 mg, 1,06 mmol) em THF anidro (16 mL) foi adicionado DMAP (194 mg, 1,59 mmol), Boc_2O (347 mg, 1,59 mmol) e Et_3N (214 mg, 2,12 mmols), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação a vácuo para produzir o composto bruto 258a, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 258a (100 mg, 25%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 258b

[00982] Um frasco de fundo redondo de três gargalos secado em forno equipado com condensador foi carregado com o composto 258a (80 mg, 0,17 mmol), Et₃N (5 mL) e Et₂NH (1 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A esta solução foi adicionado CuI (3,2 mg, 0,017 mmol) e PdCl₂(PPh₃)₂ (11,8 mg, 0,017 mmol). O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida acetileno de ciclopropila (0,7 mL, excesso) foi adicionado e a mistura foi agitada a 60 °C em um banho de óleo durante 15 horas. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo : acetato de etila (1:1) para fornecer o composto 258b (54 mg, 70%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 258d

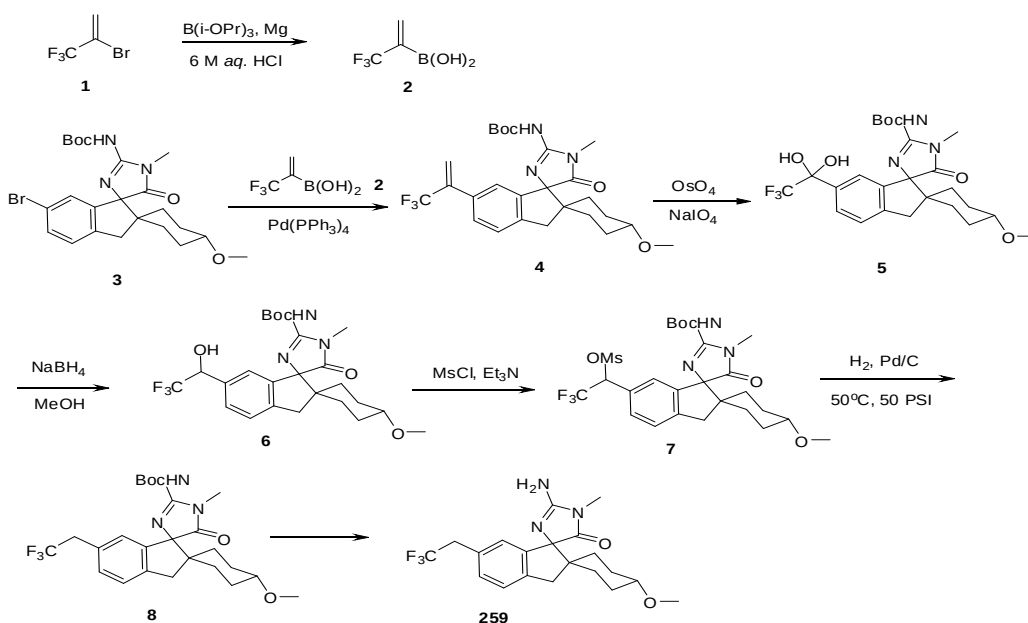
[00983] A uma solução de composto 258c (44 mg, 0,16 mmol), DMAP (0,2 mg, 0,0016 mmol) e Et₃N (0,02 mL, 0,16 mmol) em diclorometano anidro (3 mL) foi adicionado Boc₂O (44 mg, 0,202 mmol) em temperatura ambiente. Após ser agitada por 3 horas, à mistura reacional foi adicionado o composto 258b (60 mg, 0,13 mmol), DMAP (4 mg, 0,032 mmol) e EDCI.HCl (38 mg, 0,20 mmol). Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi purificada por TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 2: 1) para fornecer o composto 258d (32 mg, 25%) como um sólido branco. ¹H RMN: (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,13-3,09 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,78-1,68 (m,

1H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,49-1,15 (m, 6H), 0,83-0,74 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 258

[00984] A uma solução de composto 258d (15 mg, 0,018 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionado uma solução de TFA em diclorometano (20%, 2 mL) a $\sim 0^\circ\text{C}$ e em seguida agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa (neutral) para fornecer o composto 258 (4,5 mg, 47%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,85 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 527,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96-6,93 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,68-6,64 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 4H), 0,81-0,72 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H).

Exemplo 212. Síntese de Composto 259



Procedimento para a preparação de composto 2

[00985] A uma solução de torneamento de magnésio (0,7 g, 24 mmols) e trimetoxiborano (8,1 mL, 72,5 mmol) em THF anidro (50

mL) foi adicionado 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (2,5 mL, 29 mmol) em THF (5 mL) durante 20 minutos a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 3 horas. A maior parte do torneamento de magnésio desapareceu. A reação foi saciada pela adição de solução de HCl aquosa (30 mL, 6 M), extraída com Et₂O (3 x 50 mL), lavada com salmoura (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidroso. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto (200 mg) como um sólido cinza, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. ¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 8,33 (br, 2H), 6,32 (s, 2H)

Procedimento para a preparação de composto 4

[00986] A uma solução de composto 3 (100 mg, 0,2 mmol) em tolueno/metanol (3 mL, 5:1) foi adicionado o composto 2, solução de Na₂CO₃ aquosa (0,5 mL, 1,0 M), e Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) sucessivamente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 70°C durante 12 horas. A mistura foi separada entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL), lavada com salmoura (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidroso, concentrada sob pressão reduzida para o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 4 (45 mg, 45%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 5H), 1,97 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,50 (m, 10H), 1,34 (m, 5H), 1,25 (m, 5H)

Procedimento para a preparação de composto 5

[00987] A uma solução de composto 4 (25 mg, 0,05 mmol) em t-BuOH/H₂O (2 mL, 4:1) foi adicionado OsO₄ (1,0 mg) e NaIO₄ (30 mg, 0,15 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida saciada por solução de Na₂S₂O₃ aquosa saturada, extraída com EtOAc (3 x 35 mL), lavada com salmoura (20

mL), secada sobre Na_2SO_4 , concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto (50 mg), que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para fornecer o composto bruto 5 (25 mg, 100% de rendimento bruto) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 6

[00988] A uma solução de composto 5 (30 mg, 0,057 mmol) em MeOH (0,5 mL) foi adicionado NaBH_4 (11 mg, 0,285 mmol), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada por água, o precipitado foi filtrado, e redissolvido em EtOAc (10 mL), extraído com EtOAc (3 x 20 mL), lavado com salmoura, secado sobre Na_2SO_4 , concentrado a vácuo para fornecer o produto bruto (30 mg, 100% de rendimento bruto) como um óleo amarelo claro, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 7

[00989] A uma solução de composto 6 (30 mg, 0,06 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado Et_3N (25 μL , 0,18 mmol) seguido por MsCl (9 mg, 0,072 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água (10 mL) foi adicionada, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL), lavada com salmoura (10 mL), secada sobre Na_2SO_4 , concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto (30 mg, 100% de rendimento bruto) como um óleo amarelo claro, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

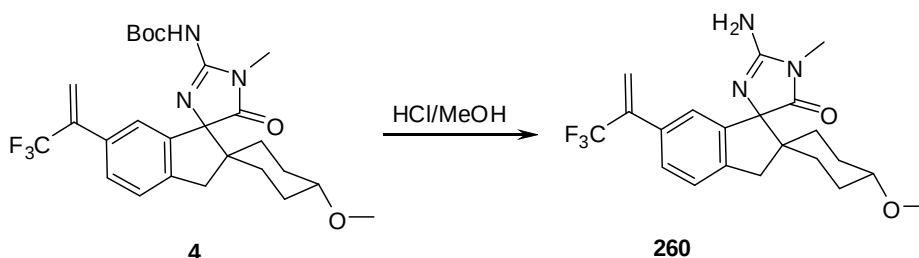
Procedimento para a preparação de composto 8

[00990] A uma solução de composto 7 (10 mg, 0,017 mmol) em EtOH (3 mL) foi adicionado Pd/C (5 mg), a mistura reacional foi hidrogenada a 50 °C sob 50 PSI durante a noite. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto (10 mg), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 259

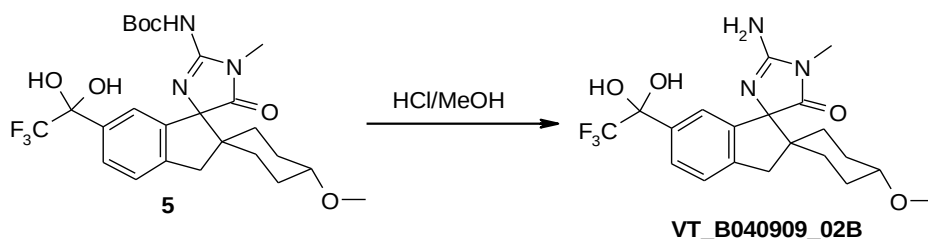
[00991] Uma solução de composto 8 (8 mg, 0,016 mmol) em dioxano foi aquecida a 120°C em um reator de micro-ondas durante 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 259 (0,5 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,068 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 396 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,44-7,25 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,50 (m, 5H), 3,11 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,43-1,27 (m, 4H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz) δ -62,3

Exemplo 213. Síntese de Composto 260



[00992] O composto 4 no exemplo 212 (14 mg, 0,076 mmol) foi dissolvido em solução a 4 M de HCl/MeOH, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por acídica RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 260 (3,1 mg, 28%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,089 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 408 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,18 (m, 5H), 2,08 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,38 (m, 5H)

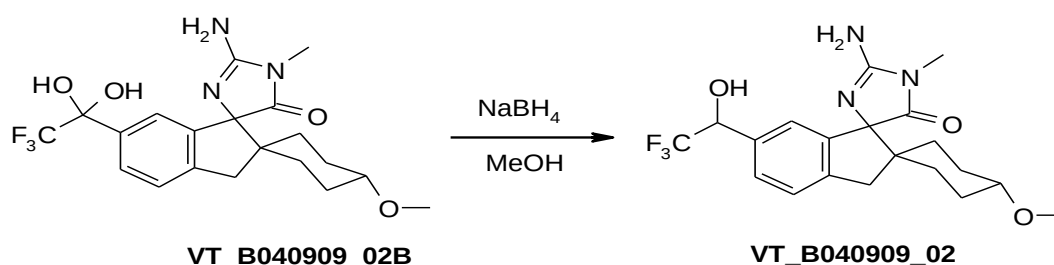
Exemplo 214. Síntese de Composto 261



[00993] O composto 5 no Exemplo 212 foi dissolvido em 2 M de

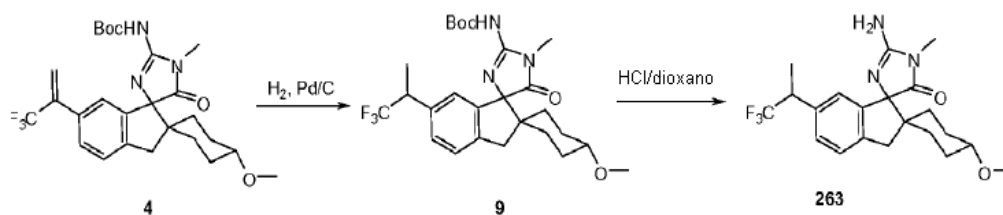
HCl/MeOH (1 mL), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa para produzir o composto 261 (7,0 mg, 35%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,964 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,45-1,27 (m, 5H); ^{19}F RMN δ -84,4

Exemplo 215. Síntese de composto 262



[00994] A uma solução de composto 261 (5 mg, 0,012 mmol) em MeOH (0,5 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (2 mg, 0,06 mmol), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 262 (1,9 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,993 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 412 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,53-7,33 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 5H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ -71,3.

Exemplo 216. Síntese de Composto 263

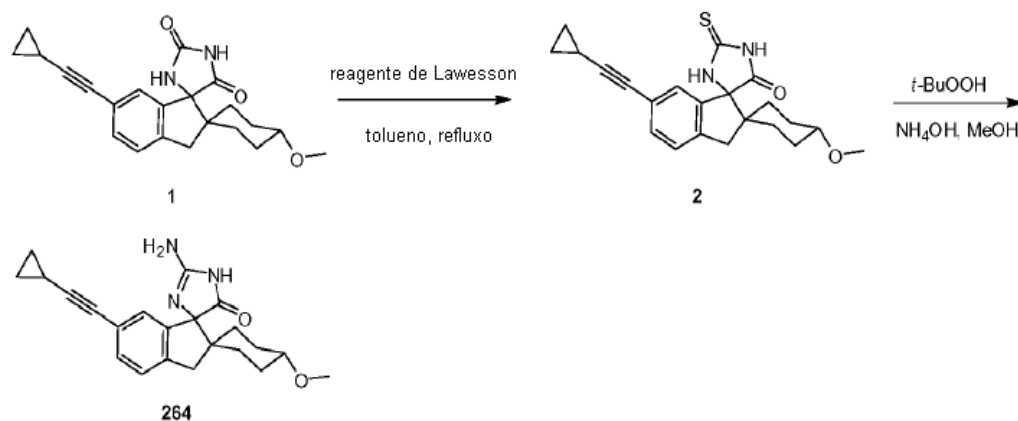


[00995] A uma solução de composto 4 descrita no exemplo 212 (15 mg, 0,03 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg), a mis-

tura reacional foi agitada em temperatura ambiente com balão de H₂ durante a noite. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto (10 mg, 66%) composto 9 como um óleo incolor, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

[00996] A uma solução de composto 9 (10 mg, 0,02 mmol) foi adicionado solução a 4 M de HCl/dioxano (1 mL), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 263 (1,5 mg, 18%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,108 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410 $[M+H]^+$. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,30 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17- 3,04 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CD₃OD 400 MHz): δ -62,3.

Exemplo 217. Síntese de Composto 264



Procedimento para a preparação de composto 2

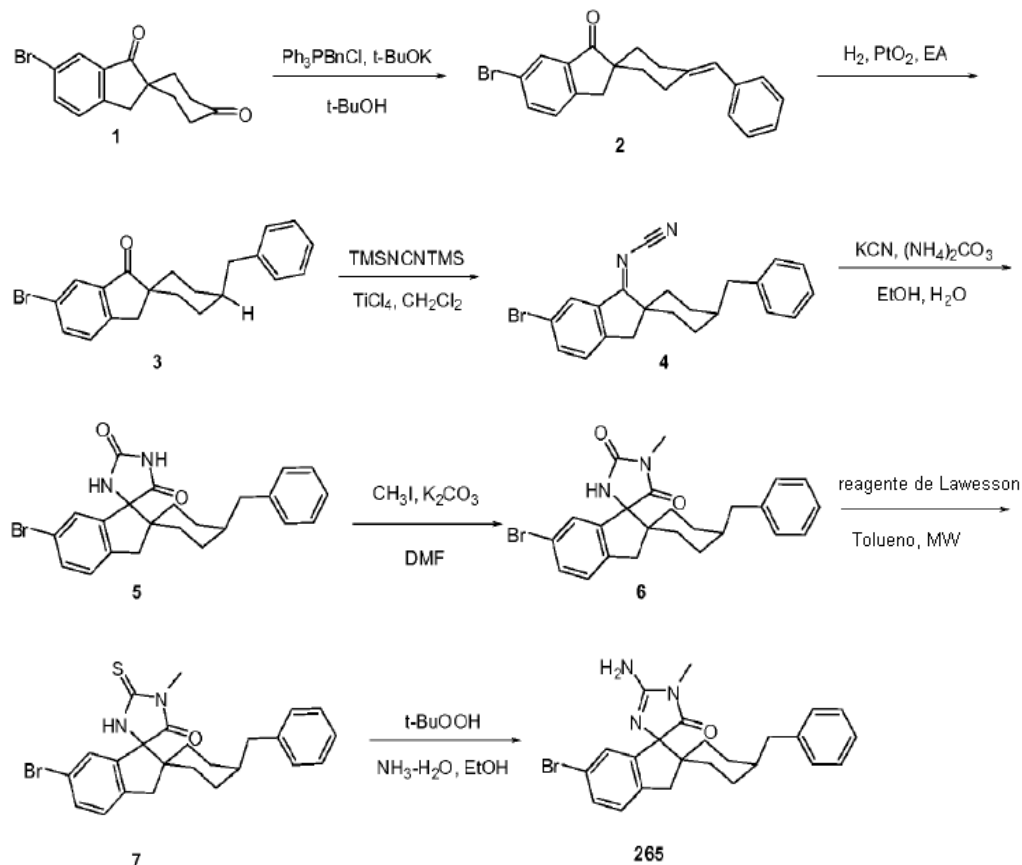
[00997] Uma suspensão de composto 1 (70 mg, 0,192 mmol) e reagente de Lawesson (85 mg, 0,212 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi aquecida até o refluxo durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 2 como um sólido branco (30 mg,

41%).

Procedimento para a preparação de composto 264

[00998] Uma mistura de composto 2 (15 mg, 0,04 mmol) e hidropéroxido de t-butila (0,11 g de uma solução a 65% em água, 0,8 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado hidróxido de amônio aquoso (1 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 5: 1) e RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 264 (5,8 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,068 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 364,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,23 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,15 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,01-3,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,96-2,07 (m, 3H), 1,24-1,48 (m, 6H), 0,85-0,89 (m, 2H), 0,69-0,73 (m, 2H).

Exemplo 218. Síntese de Composto 265



Procedimento para a preparação de composto 2

[00999] A uma solução de terc-butoxido de potássio (1,8 g, 15,5 mmols) em álcool terc-butílico (60 mL) foi adicionado cloreto de benzil trifenil fosfônio (4,8 g, 12,2 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O composto 1 (3,0 g, 10,2 mmols) foi adicionado sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. Ao resíduo foi adicionado H₂O (100 mL) e em seguida foi extraído com acetato de etila (50 mL x 3), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (50 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1 a 10: 1 para fornecer o composto 2 (2,8 g, 75%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001000] Uma mistura de composto 2 (2,8 g, 7,6 mmols), acetato de etila (150 mL) e PtO₂ (0,20 g, 0,88 mmol) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio de 1 atm durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (50 mL x 2). O filtrado e as lavagens foram concentrados por evaporação em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1 a 10: 1 e em seguida por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 para fornecer o composto 3 (0,70 g, 24%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,41 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 369,0 [M+H]⁺. ¹H RMN: (CD₃OD 400 MHz): δ 7,60-7,70 (m, 2H), 7,30-7,35 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 2,80-2,90 (s, 2H), 2,50-2,60 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 4

[001001] Um frasco foi carregado com o composto 3 (0,30 g, 0,81 mmol), diclorometano anidroso (6 mL) e TiCl_4 (3,2 mL, 3,2 mmols, 1 M em CH_2Cl_2). O tubo foi agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. bis-(1,1,1-trimetilsililamina) de N,N'-metanodi-ilideno (0,45 g, 2,4 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com água gelada (10 mL) cuidadosamente com agitação. Salmoura (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com diclorometano (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (10 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 4 (0,31 g, 97% de rendimento bruto) como um sólido amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001002] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 4 (0,31 g, 0,79 mmol), KCN (0,20 g, 3,16 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0,80 g, 8,32 mmols), Etanol (3 mL) e H_2O (3 mL) cuidadosamente. A mistura foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada, e vertida em água gelada (40 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (continha 10% de iso-propanol) (50 mL x 3), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL x 3). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 5 (0,36 g, 102% de rendimento bruto) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS: $t_R = 1,85$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 439,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 6

[001003] Um frasco foi carregado com uma mistura de composto 5 (0,25 g, 0,57 mmol, bruto), K_2CO_3 (0,30 g, 0,22 mmol) e DMF (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e em se-

guida iodometano (90 mg, 0,63 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em salmoura (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (continha com 10% metanol) (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 1: 1 para fornecer o composto 6 (0,14 g, 54%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,29 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 453,3 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 7

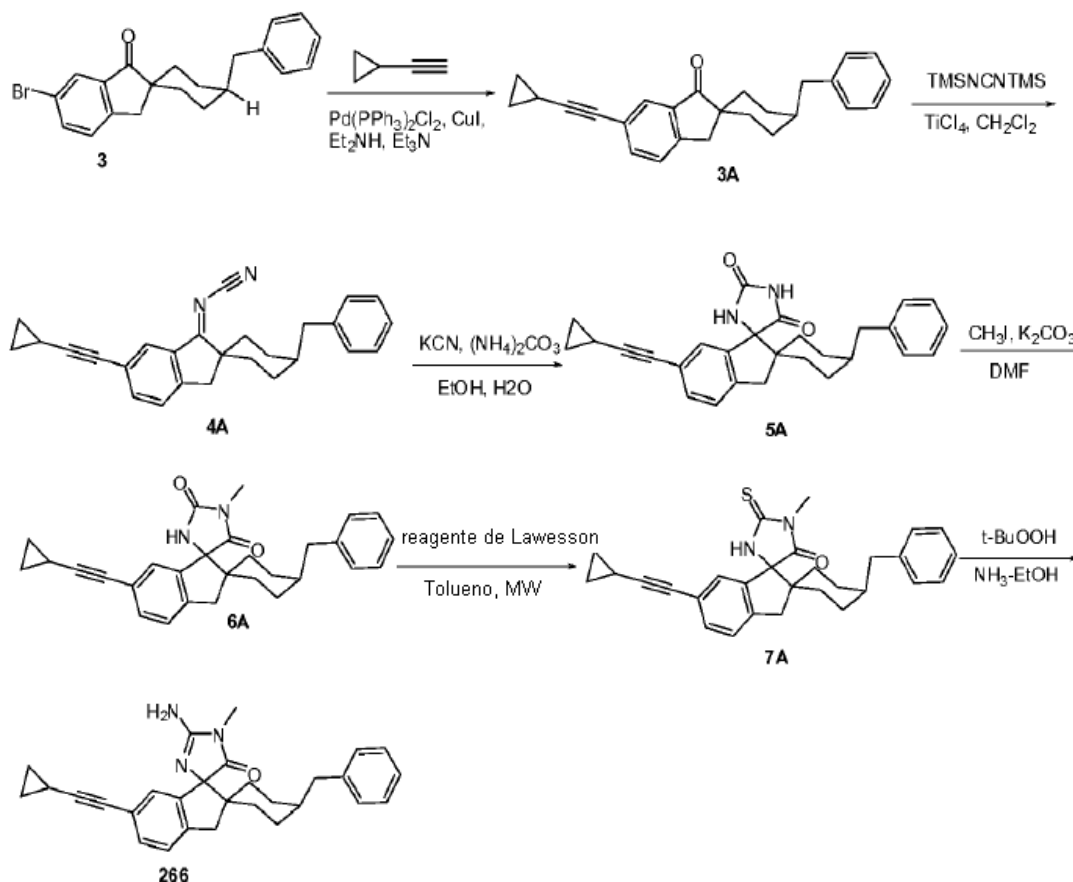
[001004] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 6 (0,13 g, 0,29 mmol), reagente de Lawesson (0,14 g, 0,35 mmol) em tolueno anidro (3 mL) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida a 130 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2:1 para fornecer o composto 7 (60 mg, 44%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 265

[001005] A uma solução de composto 7 (60 mg, 0,13 mmol) em EtOH (4 mL) foi adicionado NH₃-H₂O (1 mL) e hidroperóxido de *tert*-butila (0,20 g, 2,2 mols). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 265 (30 mg, 51%) como um sólido branco. LC-MS: t_R =1,88 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 452,2 [M+H]⁺. ¹H RMN: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,10-7,20 (m, 4H), 3,05-3,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,00-3,10 (s, 3H), 2,85-2,95 (d,

J = 20,4 Hz, 1H), 2,55-2,65 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,45-1,80 (m, 5H), 1,25-1,35 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 1H).

Exemplo 219. Síntese de Composto 266



4. Procedimento para a preparação de composto 3A

[001006] Um frasco foi carregado com o composto 3 descrita no exemplo 218 (0,30 g, 0,81 mmol), Et_3N (10 mL), Et_2N (2 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,034 g, 0,48 mmol), CuI (0,009 g, 0,047 mmol) e ciclopropano de etinila (3 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente sucessivamente. A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante 48 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), e a mistura orgânica resultante foi lavada com solução aquosa de HCl a 1 N (30 mL), H_2O (30 mL) e salmoura (30 mL x 2) sucessivamente. A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrado o sólido e concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto como óleo vermelho, que

foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100:1 a 5: 1 para fornecer o composto 3A (0,28 g, 97%) como um óleo amarelo. LC-MS: t_R = 2,51 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 355,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 4A

[001007] Um frasco foi carregado com o composto 3A (0,15 g, 0,42 mmol), diclorometano seco (3 mL) e $TiCl_4$ (1,7 mL, 1,7 mmol, 1 M em CH_2Cl_2). O tubo foi agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. Após resfriamento, N, N'-metanodiilideno bis-(1,1,1-trimetilsililamina) (0,24 g, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com água gelada (10 mL) cuidadosamente com agitação. Salmoura saturada (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com diclorometano (10 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (10 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 4A (0,16 g, 100% de rendimento bruto) como um sólido amarelo pálido, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

[001008] Procedimento para a preparação de composto 5A

[001009] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 4A (0,31 g, 0,79 mmol), KCN (0,20 g, 3,16 mmols), $(NH_4)_2CO_3$ (0,80 g, 8,32 mmols), etanol (3 mL) e H_2O (3 mL) cuidadosamente. A mistura foi aquecida a 80 °C durante a noite, e a mistura reacional foi resfriada, e vertida em água gelada (40 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (continha 10% iso-propanol) (50 mL x 3), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (50 mL x 3). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 50:1 a 2: 1 para fornecer o composto 5A (0,40 g,

22%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: t_R = 2,50 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 425,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 6A

[001010] Um frasco foi carregado com uma mistura de composto 5A (40 mg, 0,094 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) e DMF (3 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida uma solução de iodometano (14 mg, 0,099 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em salmoura saturada (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (20 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 6A (40 mg, 97% de rendimento bruto) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: t_R = 2,50 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 425,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 7A

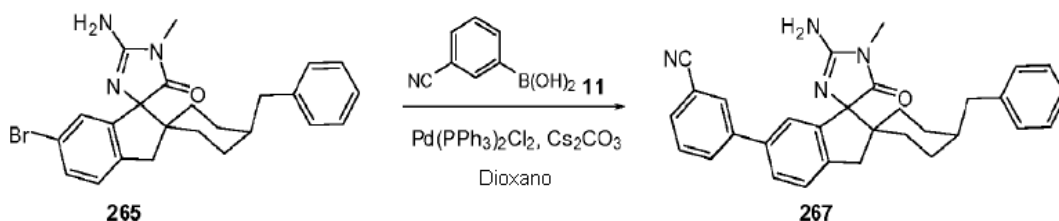
[001011] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 6A (40 mg, 0,091 mmol), reagente de Lawesson (40 mg, 0,099 mmol) em tolueno anidro (1 mL) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida a 130 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 40 minutos. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2:1 para fornecer o composto 7A (10 mg, 24%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,65 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 455,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 266

[001012] A uma solução de composto 7A (10 mg, 0,022 mmol) em EtOH (1 mL) foi adicionado $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 mL) e hidroperóxido de terc-

butila (50 mg, 0,56 mol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 266 (9,1 mg, 94%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,97$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,15-7,25 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,00-7,10 (m, 4H), 3,05-3,15 (s, 3H), 2,97-3,05 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,90-2,97 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,50-2,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 1H), 0,70-0,80 (m, 2H), 0,50-0,60 (m, 2H).

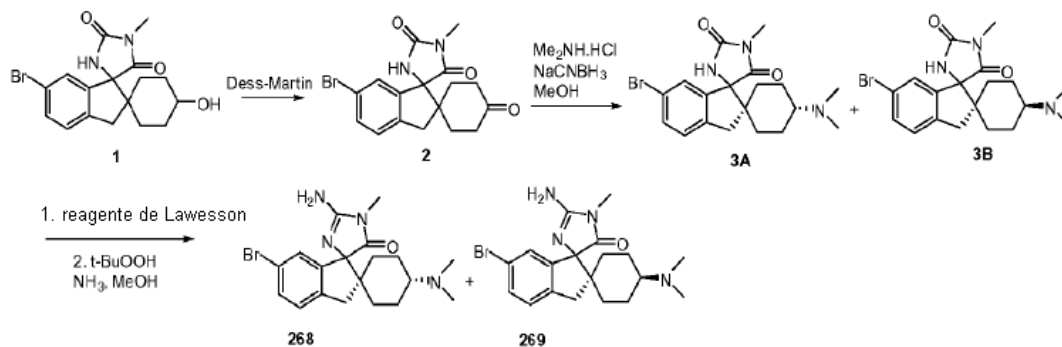
Exemplo 220. Síntese de Composto 267



[001013] Uma mistura de composto 265 (10 mg, 0,022 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (5 mg, 0,034 mmol), Cs_2CO_3 (0,2 mL, 0,40 mmol, 2M em água) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 mg, 0,0014 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) sob nitrogênio foi agitada a $120^\circ C$ em um reator de micro-ondas CEM durante 20 minutos. Após resfriamento, salmoura saturada (10 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (10 mL x 2), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo, o produto bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 267 (7,7 mg, 74%) com 98% de pureza com base em LC-MS como um sólido amarelo pálido. LC-MS: $t_R = 1,93$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 475,2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,95-8,00 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,45-7,55 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 3,17-3,25 (s, 3H), 3,05-3,17 (m,

2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,55-1,85 (m, 5H), 1,20-1,45 (m, 3H).

Exemplo 221. Síntese de Compostos 268 e 269



Procedimento para a preparação de composto 2

[001014] A uma solução de composto 1 (0,2 g, 0,53 mmol) em 1,2-dicloroetano (1,5 mL) em um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL, foi adicionado periodinano Dess-Martin (247 mg, 0,58 mmol). A mistura resultante foi aquecida com um reator de micro-ondas CEM a 70 °C durante 5 minutos, lavada com solução aquosa de NaOH a 1N, salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido para fornecer o composto 2 (156,0 mg, 77%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de compostos 3A e 3B

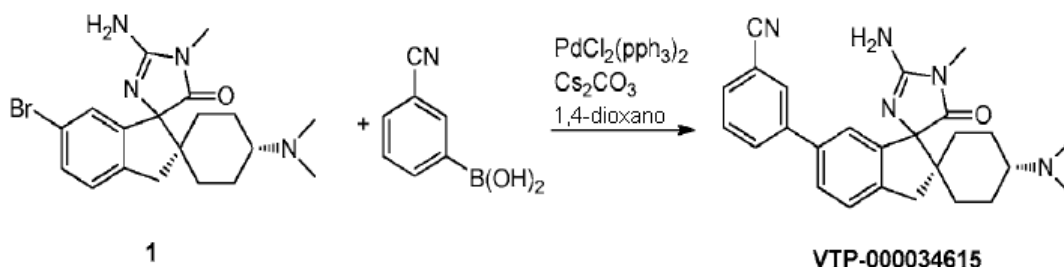
[001015] A uma solução de composto 2 (156,0 mg, 0,41 mmol) em MeOH (3 mL), foi adicionado cloridrato de dimetilamina (6,1 mg, 0,82 mmol), KOH (23 mg, 0,41 mmol) seguido por NaCNBH₃ (52 mg, 0,82 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante um final de semana, e purificada por HPLC para fornecer o composto 3A (82,8 mg, 39%), LC-MS *t_R* = 3,65 minutos em 16 minutos de cromatografia, MS (ESI) *m/z* 406 [M+H]⁺. e composto 3B (60,5mg, 32%), LC-MS *t_R* = 3,47 min em 16 minutos de cromatografia, MS (ESI) *m/z* 406 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de compostos 268 e 269

[001016] De acordo com a síntese similar de composto 291, o com-

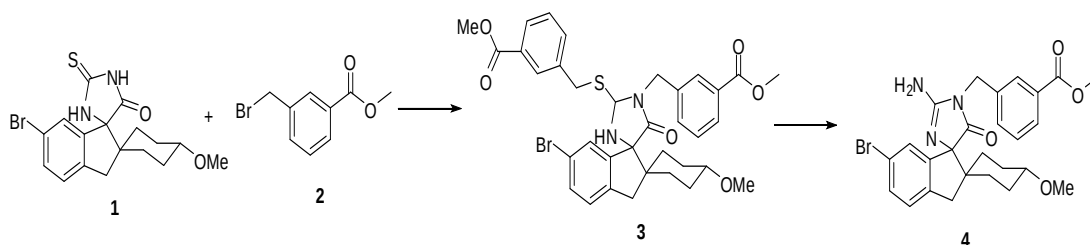
posto 3A (50 mg, 0,12 mmol) produziu o composto 268 (3,2 mg, 5%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 0,93 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 405 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,84-1,46 (m, 5H). e composto 3B (30 mg, 0,07 mmol) produziu o composto 269 (1,90 mg, 5%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,09 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 405 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

Exemplo 222. Síntese de Composto 270



[001017] De acordo com uma síntese similar de composto 251, o composto 1 (10,0 mg, 0,02 mmol) foi reagido com ácido 3-cianofenilborônico para fornecer o composto de produto final 270 (0,91 mg, 8%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,08 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,88-1,52 (m, 5H).

Exemplo 223. Síntese de Composto 271

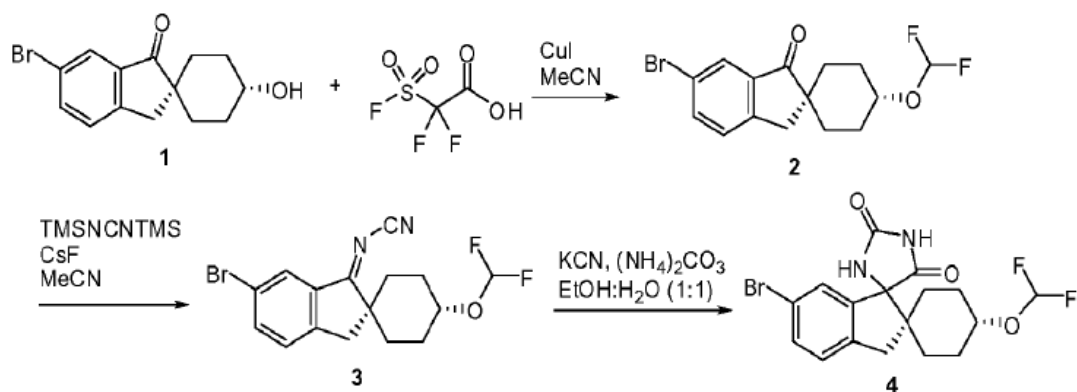


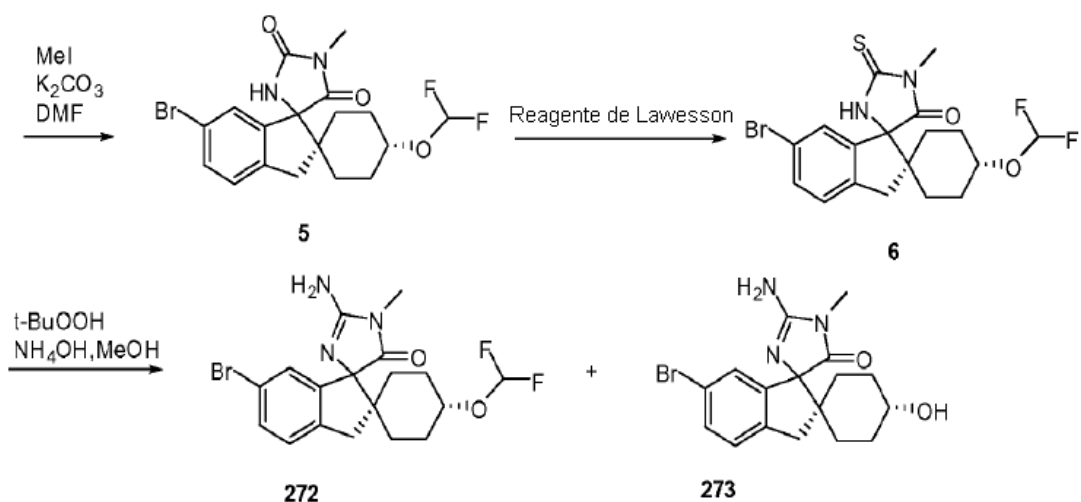
Etapa 1.

[001018] Um frasco contendo **1** (67 mg, 0,17 mmol), carbonato de céσιο (130 mg, 0,4 mmol), e 3-(bromometil)benzoato de metila (86 mg, 0,37 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi diluída com água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc 3x. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e o solvente evaporado para produzir Uma mistura crua de **3**. O Produto foi usado no estado em que se encontrava na etapa seguinte. LC/MS ret = 2,3 min ES+ = 691 (M+1).

Etapa 2.

[001019] Uma mistura de **3** (~,17 mmol), amônia (7M em MeOH, 1 mL), iodeto de amônio (123 mg, 0,85 mmol) em MeOH (6 mL) foi aquecida usando micro-ondas a 100 °C durante 40 minutos. O solvente foi evaporado e a mistura crua purificado via Gilson para produzir o composto **271** (7 mg). LC/MS tR = 1,64 min, ES+ = 526 (M+1). ¹HRMN (MeOD) δ 8,01 (ap d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,16 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,07 (d, 1H, J = 16 Hz), 1,99 (m, 2H), 1,79 (ap d, 1H, J = 13,5 Hz), 1,48-1,22 (m, 5H).

Exemplo 224. Síntese de Composto 272



Procedimento para a preparação de composto 2

[001020] Uma solução de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (1) (0,87 g, 2,95 mmols) e CuI (57,1 mg, 0,30 mmol) em MeCN anidroso (9 mL) foi aquecido a 60 °C sob N₂ durante 10 minutos para fornecer uma solução clara. Ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,55 g, 0,32 mL, 3,10 mmols) foi adicionado à solução gota a gota, e a solução resultante foi agitada na mesma temperatura durante 5 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, saciada com água (15 mL), extraída com DCM (10 mL x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (0 a 40% EtOAc/Hexano) para produzir (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2) (0,55 g, 54%). LC-MS *t_R* = 2,06 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) *m/z* 345 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001021] A uma solução de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2) (364 mg, 1,05 mmol) e CsF (0,64 g, 4,2 mmols) em MeCN anidroso (10 mL) foi adicionado N,N'-metanodi-ilidenobis(1,1,1-trimetilsilanamina) (0,95 mL, 4,2 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi adicionada água (10 mL), extraída com DCM (10

mLx4), As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer (E)-N-((1r,4r)-5'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (3) (0,39 g, 100%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS t_R = 2,04 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 369 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001022] A um tubo selado de 50 mL foi carregado (E)-N-((1r,4r)-5'-bromo-4-(difluorometóxi)espiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida (3) (0,39 g, 1,05 mmol), KCN (141 mg, 2,1 mmols), (NH₄)₂CO₃ (0,71 g, 7,3 mmol), e EtOH (3 mL) e água (3 mL). O tubo foi selado, e aquecido a 75 °C durante a noite. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (10 mL), extraída com EtOAc (5 mLx4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer hidantoína 4 (423,3 mg), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS t_R = 1,62 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 415 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001023] A uma solução de hidantoína crua 4 acima (158,9 mg, 0,38 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado K₂CO₃ (0,42 g, 3,04 mmol) seguido por MeI (59,7 mg, 0,42 mmol), a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A conclusão da reação foi confirmada por LC-MS. A mistura foi em seguida diluída com água (5 mL), extraída com DCM (5 mL x 4). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto 5 (170,1 mg), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS t_R = 1,76 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 429 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 6

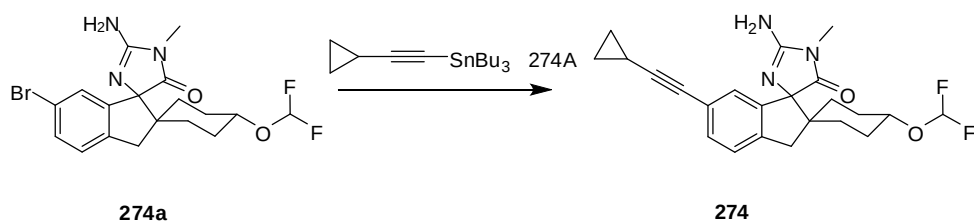
[001024] O bruto acima 5 (0,38 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 mL) e transferido para um tubo CEM de 10 mL. Reagente de Lawesson (154 mg, 0,38 mmol) foi adicionado ao tubo, e a mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 130 min. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado com cromatografia rápida (0 a 60% EtOAc/Hexano) para fornecer tio-hidantoína 6 (113,7 mg, 67%). LC-MS t_R = 1,94 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 445 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de compostos 272 e 273

[001025] A uma solução de tio-hidantoína 6 (113,7 mg, 0,26 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado hidróxido de amônio (7 mL) seguido por hidroperóxido de t-butila (~5,5 mL em nonano, 0,8 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante um final de semana. Na remoção de solvente, o resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto 273 (1,10 mg, 1%). LC-MS t_R = 1,52 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,74-1,40 (m, 5H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,3 (d, J = 76 Hz). e composto 272 (1,54 mg, 1,6%), LC-MS t_R = 1,05 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 378 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 76 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,20-3,04 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,54-1,26 (m, 5H).

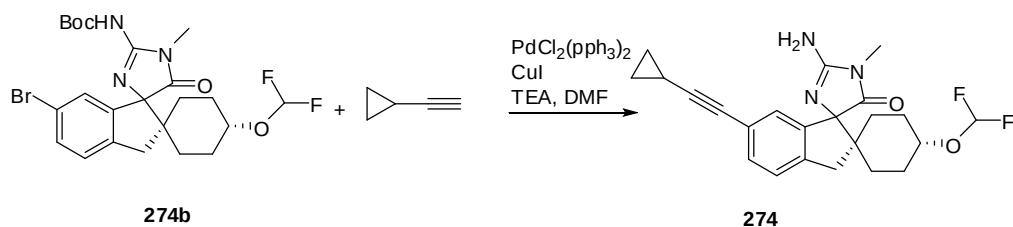
Exemplo 225. Síntese de Composto 274

Método 1.



[001026] Uma mistura contendo o composto 274a (0,2 g, 0,468 mmol), composto 274A (0,5 g, 1,41 mmol) em tolueno seco (15 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20 mg, 0,023 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (10 mL), e filtrada por meio de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 274 (30 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 3,282$ min em 7 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,34 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,22-6,60 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,11-3,21 (m, 5H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 5H), 0,8 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 376 MHz): δ -81,91

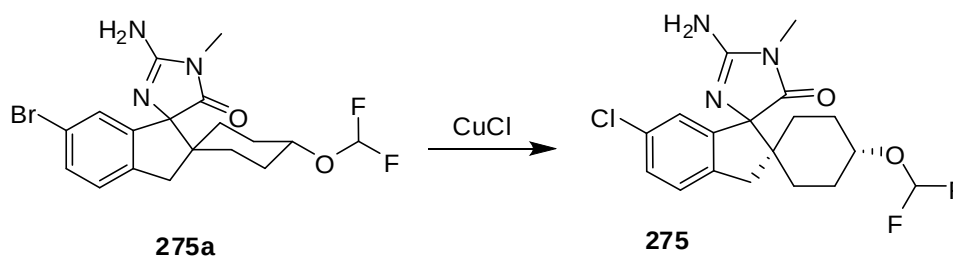
Método 2:



[001027] Um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL foi carregado com o composto 274b (48,2 mg, 0,11 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{pph}_3)_2$ (quant. cat.), CuI (quant. cat.), trietilamina (0,3 mL) e DMF (0,3 mL). A mistura foi desgaseificada, em seguida protegida com N_2 . Em um tubo separado, etinilciclopropano em tolueno foi desgaseificado a -78°C, em seguida

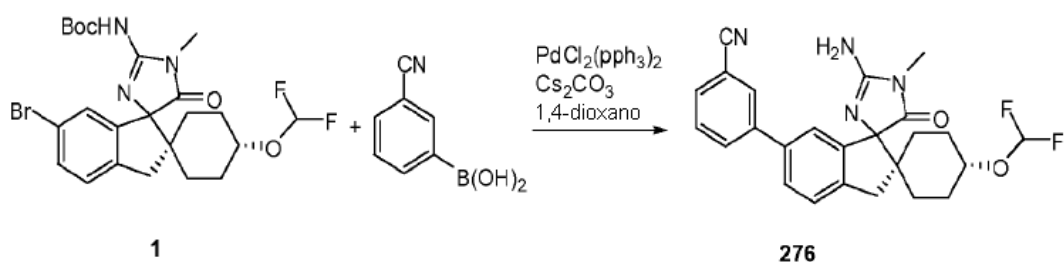
aquecido para a temperatura ambiente. Após desgaseificar, excesso de etinilciclopropano em tolueno foi adicionado ao tubo de micro-ondas com outros reagentes, e a mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 60 minutos. A mistura foi filtrada, e purificada por HPLC para fornecer o composto 274 (5 mg, 11%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,64 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,76-1,40 (m, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,66 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,1, -82,3 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 226. Síntese de Composto 275



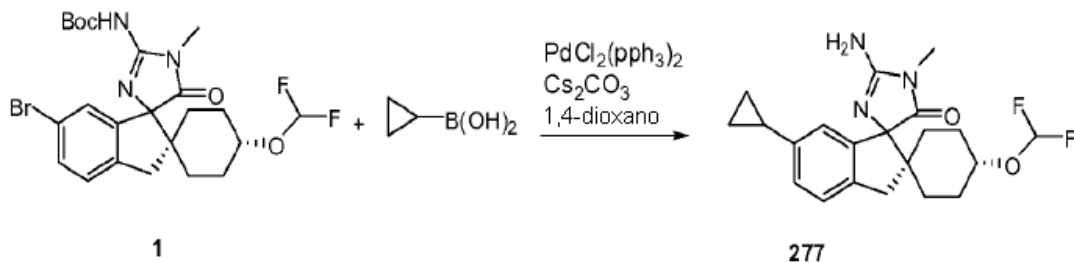
[001028] Em um frascote de 8 mL foi carregado com o composto 275a (20 mg, 0,047 mmol) e CuCl (23 mg, 0,234 mmol). DMF (3 mL) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 170 °C durante 1 hora. Após resfriamento, o sólido foi filtrado e o filtrado foi removida por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 275 (2,5 mg, 37%) como um sólido branco, LC-MS t_R = 1,454 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 384,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,23-6,61 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 5H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 5H), 1,45-1,54 (m, 1H). ^{19}F RMN (CD_3OD 376 MHz): δ -81,95.

Exemplo 227. Síntese de Composto 276



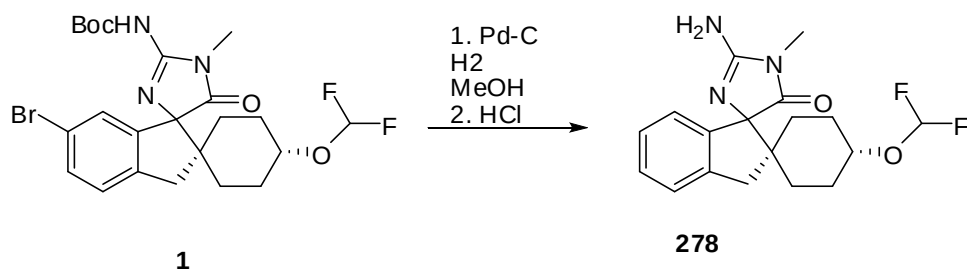
[001029] De acordo com uma síntese similar de composto 251, o composto 1 (16,0 mg, 0,03 mmol) foi reagido com ácido 3-cianofenilborônico para fornecer o produto final composto 276 (10,1 mg, 74%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,52 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,20 (sm, 5H), 2,02 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,80-1,44 (m, 5H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,2 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 228. Síntese de Composto 277



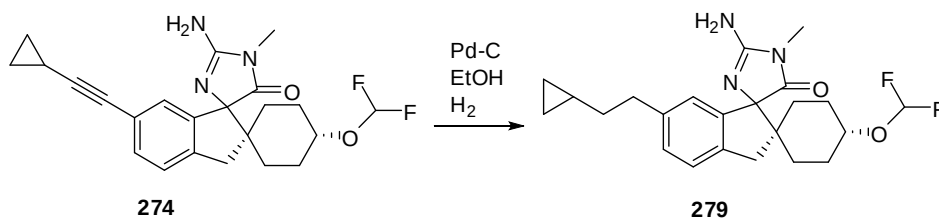
[001030] De acordo com uma síntese similar de composto 251, o composto 1 (19,3 mg, 0,036 mmol) foi reagido com ácido ciclopropilborônico para fornecer o produto final composto 277 (2,9 mg, 20%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,51 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 390 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,38 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,76-1,40 (m, 5H), 0,94 (m, 2H), 0,84 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,2 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 229. Síntese de Composto 278



[001031] Uma solução de composto 1 (10 mg, 0,019 mmol) e Pd-C (quant. cat.) em MeOH (1 mL) foi desgaseificada e carregado com um balão de H₂, e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Na filtração, o filtrado foi concentrado e novamente tratado com HCl a 4N em 1,4-dioxano (2 mL) durante a noite. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com HPLC para fornecer o composto 278 (1,09 mg, 12%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,36 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 350 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,04-1,40 (m, 8H); ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -77,5, -82,3 (d, J = 76 Hz).

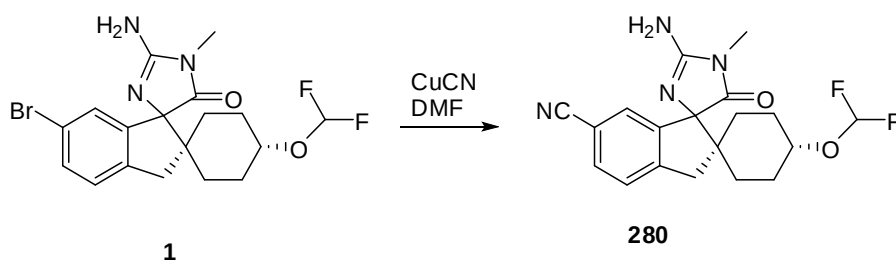
Exemplo 230. Síntese de Composto 279



[001032] Uma solução de composto 274 (3 mg, 0,007 mmol) e Pd-C (quant. cat.) em EtOH (1 mL) foi desgaseificada e carregada com um balão de H₂, e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Na filtração, o filtrado foi purificado com HPLC para fornecer o composto 279 (1,54 mg, 41%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,70 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,38 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04-1,40 (m, 10H), 0,66 (m, 1H), 0,40 (m, 2H),

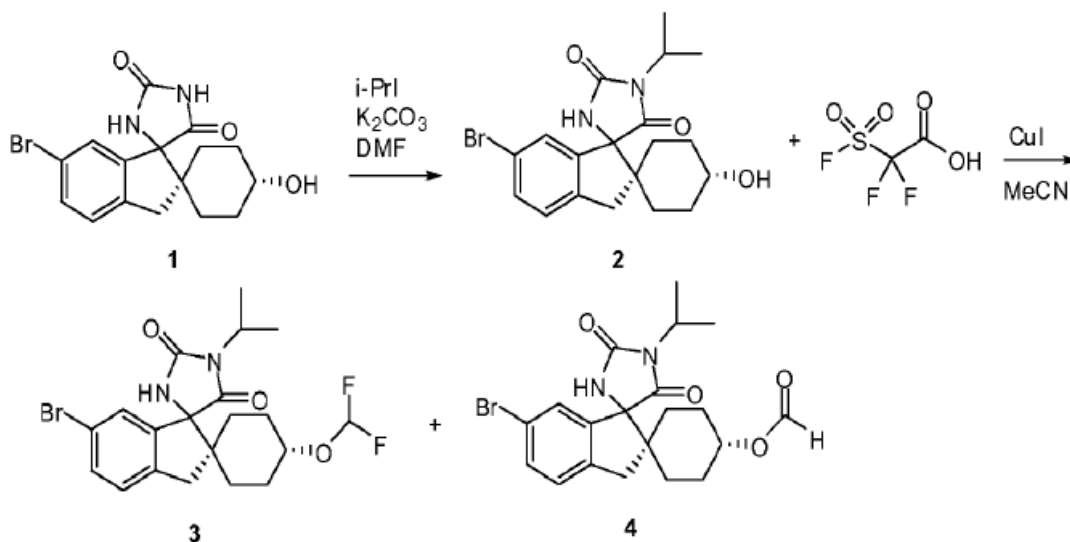
0,02 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,3 (d, J = 76 Hz).

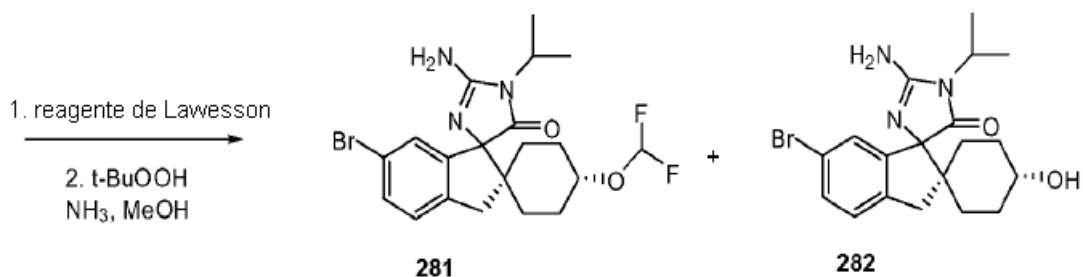
Exemplo 231. Síntese de Composto 280



[001033] Em um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL foi adicionado o composto 1 (5 mg, 0,012 mmol), CuCN (excesso) seguido por DMF (0,2 mL). A mistura foi aquecida com a reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante 90 minutos. A mistura resultante foi cuidadosamente adicionado a HCl a 1 N (0,3 mL) em uma coifa, filtrada e purificada com HPLC para fornecer o composto 280 (3,0 mg, 51%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,29 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,78-1,40 (m, 5H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,3 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 232. Síntese de compostos 281 e 282





Procedimento para a preparação de composto 2

[001034] A uma solução de composto 1 (0,29 g, 0,80 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado K₂CO₃ (0,33 g, 2,4 mmols), seguido por 2-iodopropano (52,6 mg, 0,88 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante o final de semana, diluída com água (5 mL), extraída com DCM (5 mLx4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por uma cromatografia rápida (0-70% EtOAc/Hexano) para produzir o composto 2 (219,5 mg, 67%). LC-MS t_R = 1,49 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

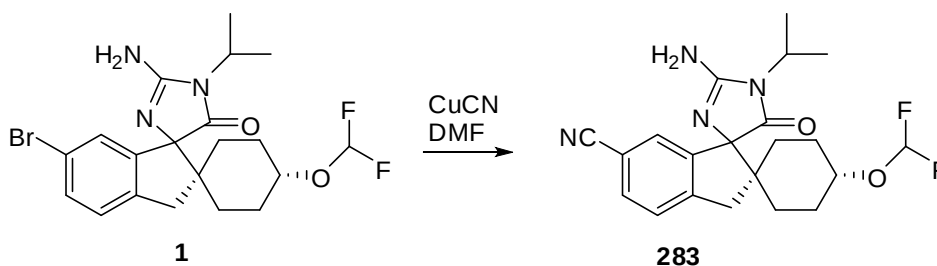
Procedimento para a preparação de compostos 3& 4

[001035] Uma solução de composto 1 (217,0 mg, 0,53 mmol) e CuI (10,0 mg, 0,05 mmol) em MeCN anidro (5 mL) foi aquecido a 60 °C sob N₂ durante 10 minutos para fornecer uma solução clara. Ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (99,1 mg, 0,56 mmol) foi adicionado à solução gota a gota, e a solução resultante foi agitada na mesma temperatura durante 5 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, saciada com água (10 mL), extraída com DCM (10 mL x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, concentradas em vácuo para produzir o composto 3 e 4 como uma mistura de 2:1 (223,2 mg), que foi usada para a etapa seguinte sem purificação. Composto 3: LC-MS t_R = 1,96 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 457 [M+H]⁺; Composto 4: LC-MS t_R = 1,83 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 435 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de compostos 281 e 282

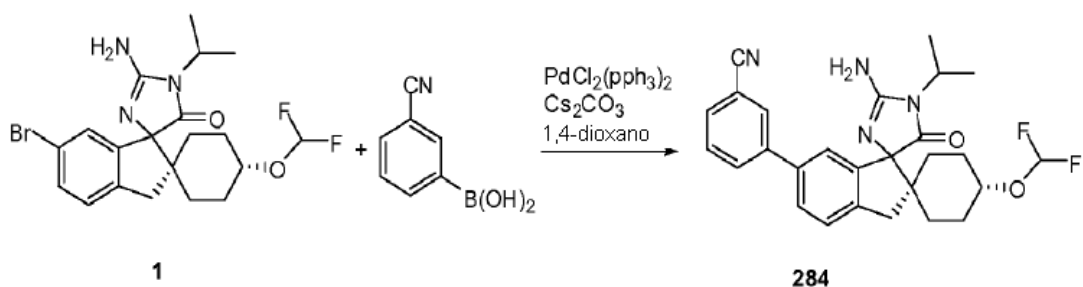
[001036] De acordo com uma síntese similar de composto 291, mistura de 3 e 4 (221,7 mg, 0,48 mmol) produziu o composto 281 (60,0 mg, 22%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,56 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 456[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,54 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 3H), 1,78-1,40 (m, 11H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -77,4, -82,24 (d, J = 76 Hz). O composto 282 (6,95 mg) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,42 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 456[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,54 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,70-1,28 (m, 11H).

Exemplo 233. Síntese de Composto 283



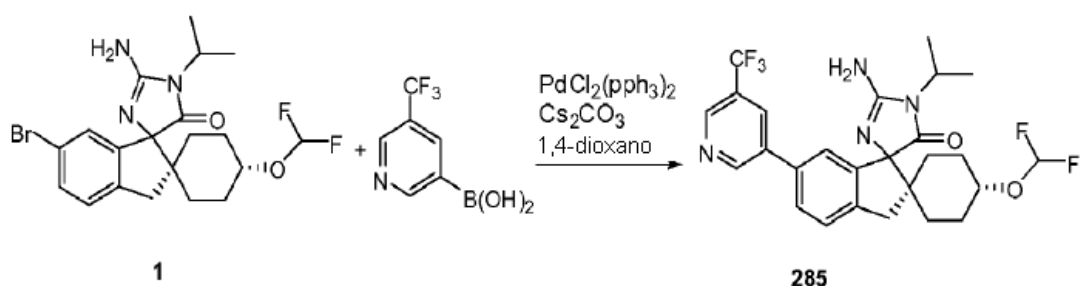
[001037] De acordo com uma síntese similar de composto 280, o composto 1 (5 mg, 0,01 mmol) foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante 130 minutos, para produzir o composto 283 (1,75 mg, 34%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,43 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 403[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,76 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 3H), 1,78-1,30 (m, 11H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -75,8, -82,34 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 234. Síntese de Composto 284



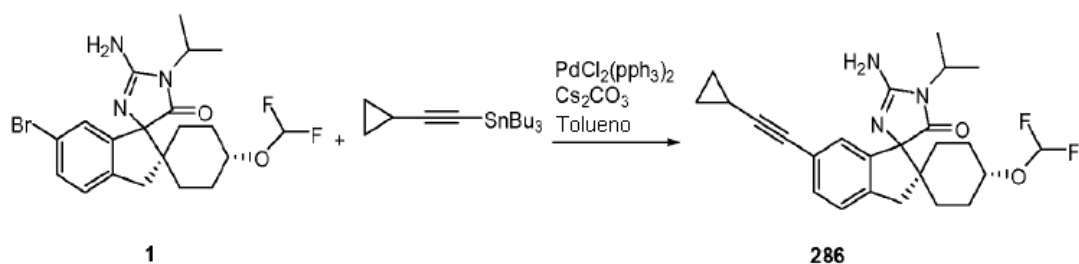
[001038] De acordo com uma síntese similar de composto 251, o composto 1 (5,0 mg, 0,01 mmol) foi reagido com ácido 3-cianofenilborônico para fornecer o produto final composto 284 (1,42 mg, 24%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,70 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 479[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 3H), 1,80-1,40 (m, 11H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -77,6, -82,28 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 235. Síntese de Composto 285



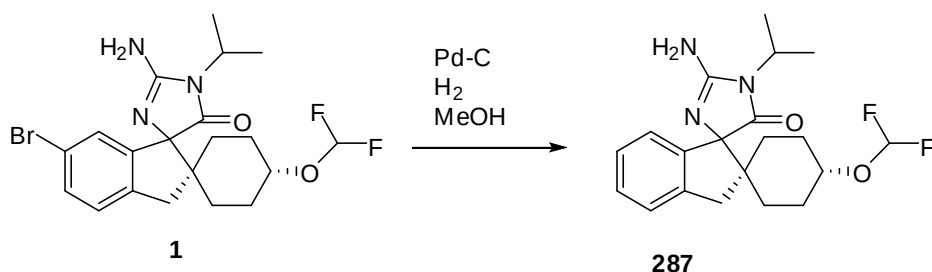
[001039] De acordo com uma síntese similar de composto 251, o composto 1 (13,6 mg, 0,03 mmol) foi reagido com ácido (5-(trifluorometil)piridin-3-il)borônico para fornecer o produto final composto 285 (1,80 mg, 9%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,68 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 523[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,80-1,42 (m, 11H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -64,34, -77,6, -82,28 (d, J = 76 Hz).

Exemplo 236. Síntese de Composto 286



[001040] Um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL foi carregado com o composto 1 (13,0 mg, 0,028 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{pph}_3)_2$, Cs_2CO_3 e tolueno (0,5 mL), e desgaseificada durante 2 a 3 minutos, em seguida inundada com N_2 . Tributil(ciclopropiletil)estano (0,1 mL, excesso) foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida com a reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 30 minutos. Na filtração, o solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto 286 (4,29 mg, 28%) como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,80$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 3H), 1,76-1,40 (m, 12H), 0,86 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,1, -82,3 (d, $J = 76$ Hz).

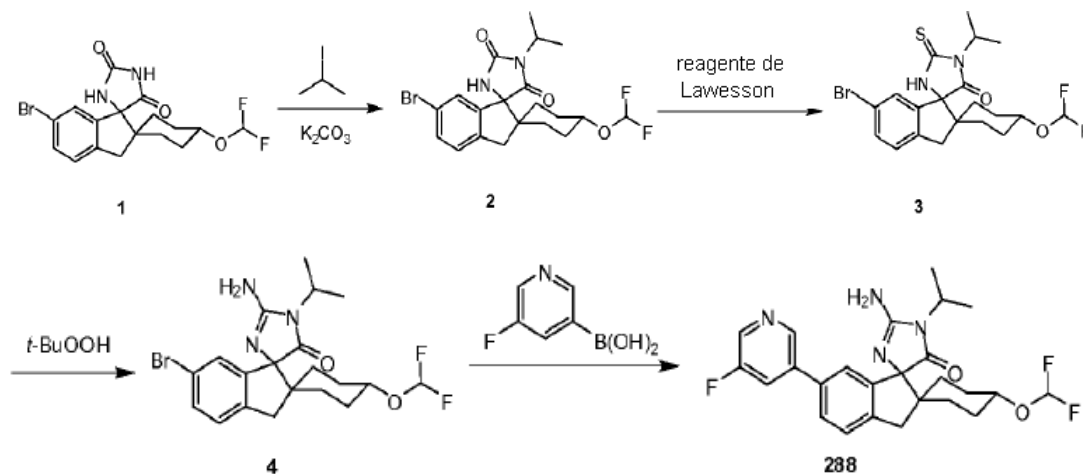
Exemplo 237. Síntese de Composto 287



[001041] Uma solução de composto 1 (15 mg, 0,03 mmol) e Pd-C (quant. cat.) em MeOH (2 mL) foi desgaseificada e carregada com um balão de H_2 . A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. Na filtração, o filtrado foi concentrado e purificado com HPLC para fornecer o composto 287 (5,26 mg, 36%) como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,43$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,38 (m, 2H), 7,26 (m,

1H), 7,16 (m, 1H), 6,40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,78-1,40 (m, 11H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -82,20 (d, $J = 76$ Hz).

Exemplo 238. Síntese de Composto 288



1. Procedimento para a preparação de composto 2

[001042] A uma solução de composto 1 (0,23 g, 0,558 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,15 g, 1,116 mmol). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, iodometano (95 mg, 0,558 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre H_2O (25 mL) e acetato de etila (25 mL). A fase orgânica separada foi lavada com salmoura saturada (3 x 20 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo para fornecer o bruto. O bruto foi purificado por TLC preparativa (hexano/ $\text{EtOAc} = 3/1$) para fornecer o composto 2 (0,18 g, 71%) como um sólido branco.

2. Procedimento para a preparação de composto 3

[001043] Um frascote de 35 mL foi carregado com o composto 2 (0,18 g, 0,395 mmol), reagente de Lawesson (0,19 g, 0,474 mmol). Tolueno (5 mL) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130°C durante 1 hora. Após

resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (hexano/EtOAc = 3/1) para fornecer o composto 6 (56 mg, 30%) como um sólido branco.

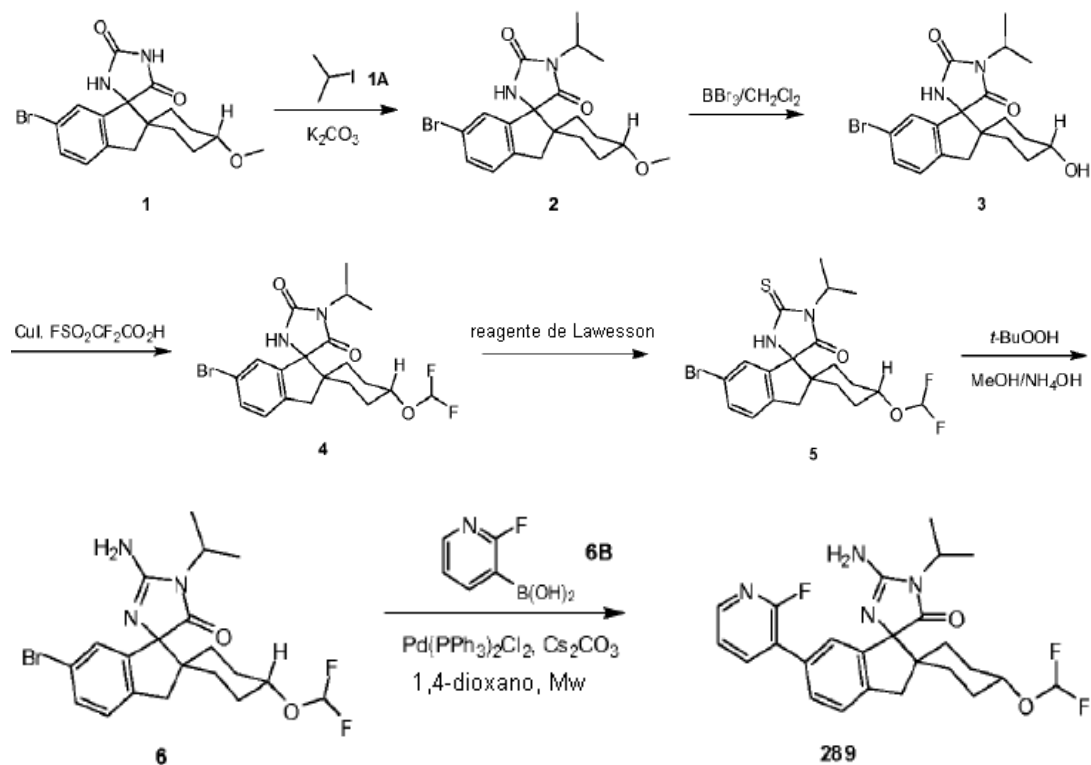
3. Procedimento para a preparação de composto 4

[001044] A uma solução de composto 3 (56 mg, 0,118 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (0,8 mL) e hidroperóxido de terc-butila (0,37 g, 2,36 mmols). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (5 mL) e H_2O (2 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (5 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc) para fornecer o composto 4 (15 mg, 28%) como um sólido branco.

4. Procedimento para a preparação de composto 288

[001045] Uma solução contendo o composto 4 (15 mg, 0,033 mmol), composto 4A (7 mg, 0,049 mmol) em dioxano (2 mL) e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 0,6 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,5 mg, 0,002 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até o refluxo durante a noite. A camada orgânica foi separada e lavada com água (2 x 10 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e evaporada sob vácuo para fornecer o bruto. O bruto foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 288 (6,6 mg, 42%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 3,016$ min em 7 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 473,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 9,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,64 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,1-7,5 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,83-3,00 (m, 3H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,32-2,57 (m, 10H). ^{19}F RMN (CD_3OD 376 MHz) : δ -81,88, -

128,26.

Exemplo 239. Síntese de Composto 289**Procedimento para a preparação de composto 2**

[001046] A uma solução de composto 1 (500 mg, 2,32 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (355 mg, 2,55 mmols) e composto 1A (0,26 mL, 2,55 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (15 mL x 4). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc= 3: 1) para produzir o composto 2 (366 mg, 66%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001047] A uma solução de composto 2 (80 mg, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado BBr_3 (0,4 mL, 1 M em CH_2Cl_2 , 0,4 mmol) sob N_2 a $-78^\circ C$. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. TLC mostrou que composto

2 foi completamente consumido. A reação foi resfriada para 0 °C e saciada com HCl a 1 N, extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para produzir o composto 3 (30 mg, 39%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,51 (s, mH), 3,09-2,91 (m, 2H), 1,88 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,43 (m, 8H), 1,24 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 4

[001048] Uma solução de composto 3 (30 mg, 0,074 mmol) e CuI (3 mg, 0,015 mmol) em CH₃CN (1,5 mL) foi agitada a 70 °C durante 30 minutos. FSO₂CFCOOH (14 mg, 0,078 mmol) em CH₃CN (0,2 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi continuada agitando a 70 °C durante 15 minutos e o solvente foi removido. H₂O (10 mL) foi adicionado e a mistura extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para produzir o composto 4 (10 mg, 29%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001049] A uma solução de composto 4 (25 mg, 0,055 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (33 mg, 0,082 mmol) sob N₂. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 5 (12 mg, 46%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 6

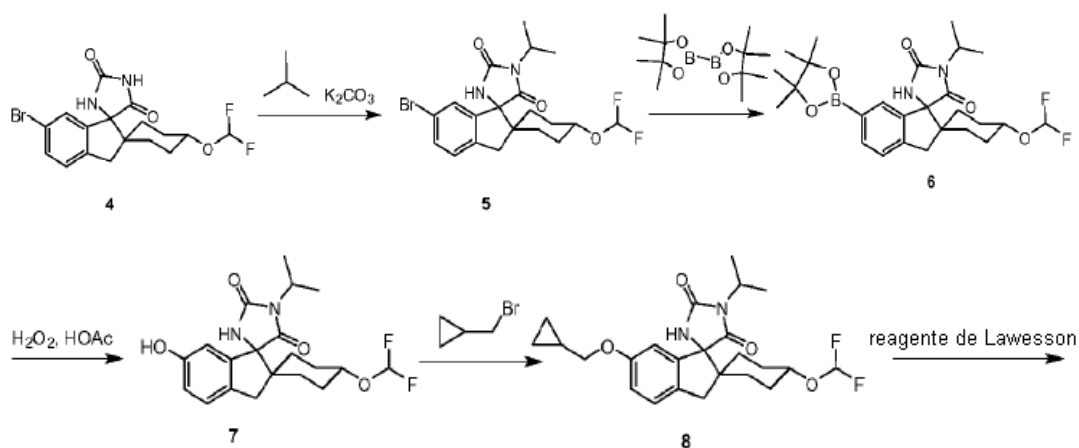
[001050] A uma solução de composto 5 (12 mg, 0,021 mmol) em MeOH (3 mL) e NH₃.H₂O (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (65 mg,

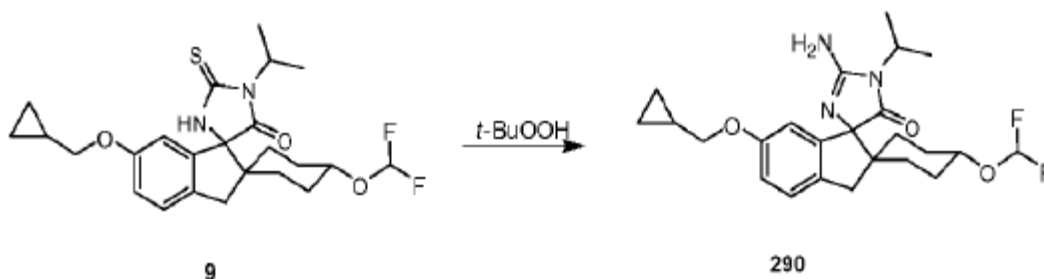
0,424 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 6 (8 mg, 60%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 289

[001051] A uma solução de composto 6 (8 mg, 0,0175 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado o composto 6B (5 mg, 0,035 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg) e solução de Cs_2CO_3 (0,05 mL, 2M em H_2O , 0,1 mmol). A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 15 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 289 (2 mg, 24%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,089$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,94 (t, $J = 15,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 10,0, 8,0$ Hz, 34,4, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,50-6,13 (t, $J = 151,6, 67,6$ Hz, 1H), 4,19 (m, 0,3H), 3,98. (m, 0,5H), 3,38 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,65 (m, 0,4 H), 1,53 (m, 5H), 1,43 (m, 3H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -74,081, -81,921

Exemplo 240. Síntese de Composto 290





1. Procedimento para a preparação de composto 5

[001052] A uma solução de composto 4 (0,28 g, 0,676 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (280 mg, 2,029 mmol) e 2-iodopropano (0,172, 1,014 mmol). A mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. Em seguida, salmoura (15 mL) foi adicionada e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram separadas, secadas sobre Na_2SO_4 , e evaporadas para fornecer o composto bruto 5 (280 mg, bruto) como um sólido branco.

2. Procedimento para a preparação de composto 6

[001053] A uma solução de composto 5 (280 mg, 0,614 mmol) em 1,4-dioxano seco (5 mL) foi adicionado o composto 5A (172 mg, 0,675 mmol), KOAc (174 mg, 1,781 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21 mg, 0,0307 mmol) em a atmosfera de N_2 . A mistura foi aquecida até o refluxo durante a noite. Salmoura (5 mL) foi adicionada para saciar a reação e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, evaporadas para fornecer o composto bruto 6 (300 mg, bruto) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

3. Procedimento para a preparação de composto 7

[001054] A uma solução de composto 6 (300 mg, 0,595 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado HOAc (30 mL) e H_2O_2 (10 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. NaHSO_3 saturado (20 mL) foi adicionado para saciar a reação. Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada com Na_2CO_3 sat. e a solução foi extraída com EtOAc (2 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram

secadas sobre Na_2SO_4 anidro e evaporadas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 7 (100 mg, 43%) como um sólido branco.

4. Procedimento para a preparação de composto 8

[001055] A uma solução de composto 7 (50 mg, 0,127 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado bromometil-ciclopropano (22 mg, 0,165 mmol) e K_2CO_3 (53 mg, 0,381 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Solução de NH_4Cl saturada (5 mL) foi adicionada para saciar a reação, e em seguida extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na_2SO_4 , evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa acídica para fornecer o composto 8 (10 mg, 18%) como um sólido branco.

5. Procedimento para a preparação de composto 9

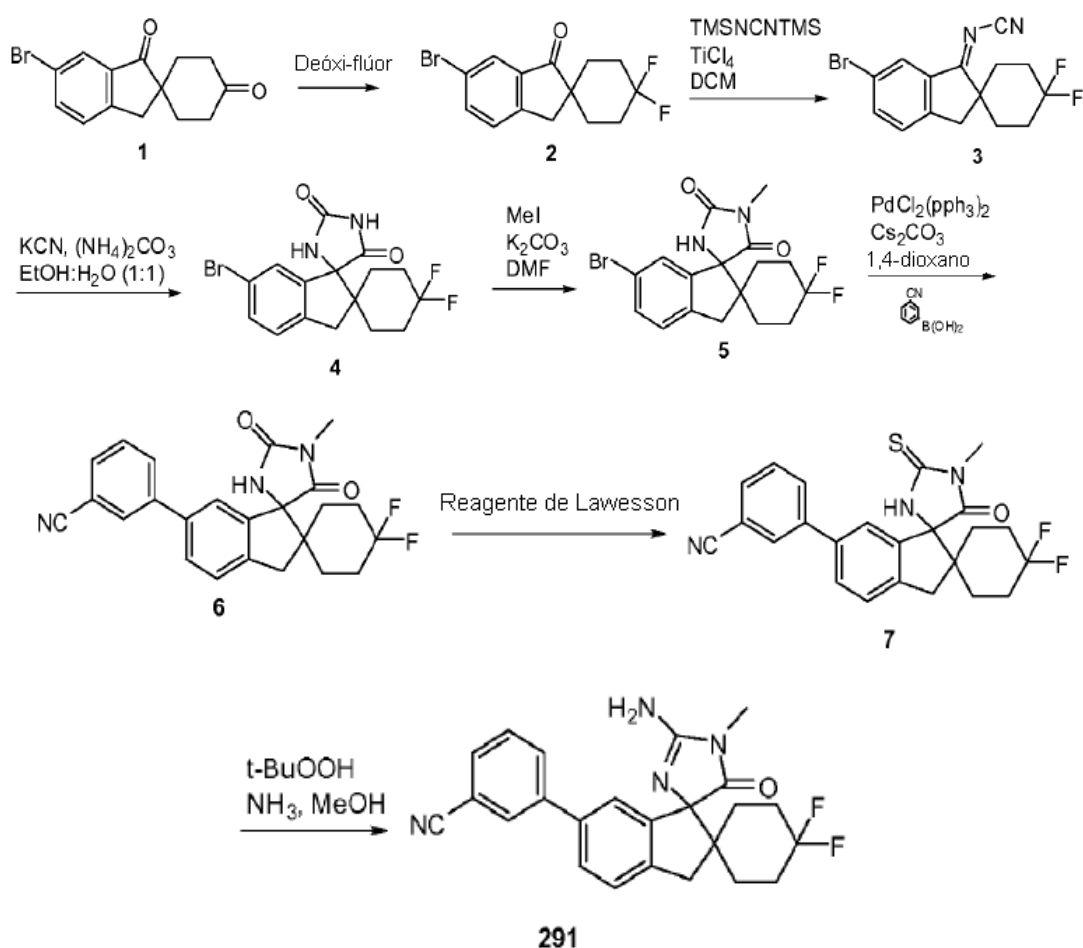
[001056] Um frascote de 8 mL foi carregado com o composto 8 (20 mg, 0,0446 mmol), reagente de Lawesson (22 mg, 0,0536 mmol). Tolueno (2 mL) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 1 hora. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc, 50: 1 a 10: 1) para fornecer o composto 9 (20 mg, 95%) como um sólido branco.

6. Procedimento para a preparação de composto 290

[001057] A uma solução de composto 9 (20 mg, 0,0431 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (0,6 mL) e hidroperóxido de t-butila (135 mg, 0,862 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% de metanol) (50 mL) e H_2O (20 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (20 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e

concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 290 (9,0 mg, 50%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,161 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 448 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,4, 7,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,90-6,40 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,54 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,54-1,84 (m, 3H), 1,32-1,51 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 1,47 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 376 MHz): δ -74,61

Exemplo 241. Síntese de Composto 291



Procedimento para a preparação de composto 2

[001058] A uma mistura de 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (1) (1,04 g, 3,55 mmol) e sílica-gel (500 mg) em um tubo de plástico de 50 mL foi adicionado Deóxi-Flúor (20 mL, 50% em tolueno) lentamente. Calor foi gerado no início, e a adição de Deóxi-

Flúor foi interrompida durante 5 minutos antes do restante do reagente ser adicionado. O tubo foi tampado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionado lentamente, a solução foi resfriada para a temperatura ambiente. Na remoção de tolueno, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida para fornecer 6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2) (120,0 mg, 11%). LC-MS t_R = 2,00 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 315 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001059] De acordo com síntese similar para o composto 250, 6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2) (120,0 mg, 0,38 mmol) foi convertido no composto 5 (88,0 mg, 58% 3 Etapas). O composto 3: LC-MS t_R = 1,96 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 339 $[M+H]^+$; Composto 4: LC-MS t_R = 1,49 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 385 $[M+H]^+$; Composto 5: LC-MS t_R = 1,78 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 399 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 6

[001060] A um tubo CEM de 10 mL foi carregado o composto 5 (35,8 mg, 0,09 mmol), $PdCl_2(pph_3)_2$ (3,0 mg), Cs_2CO_3 (87 mg, 0,27 mmol), 1,4-dioxano (1 mL) e água (0,2 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 60 minutos. A solução foi filtrada, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado com HPLC para fornecer o composto 6 (30,7 mg, 81%). LC-MS t_R = 1,76 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422 $[M+H]^+$.

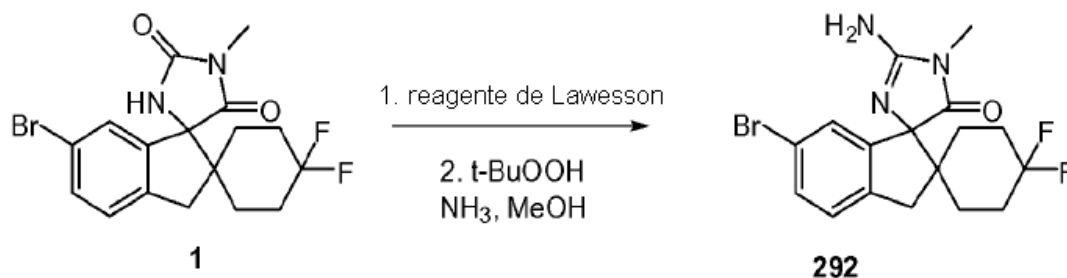
Procedimento para a preparação de composto 291

[001061] O composto 6 acima (30,7 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1 mL) e transferido para um tubo CEM de 10 mL. Reagente de Lawesson (29,5 mg, 0,07 mmol) foi adicionado ao tubo, e a mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C

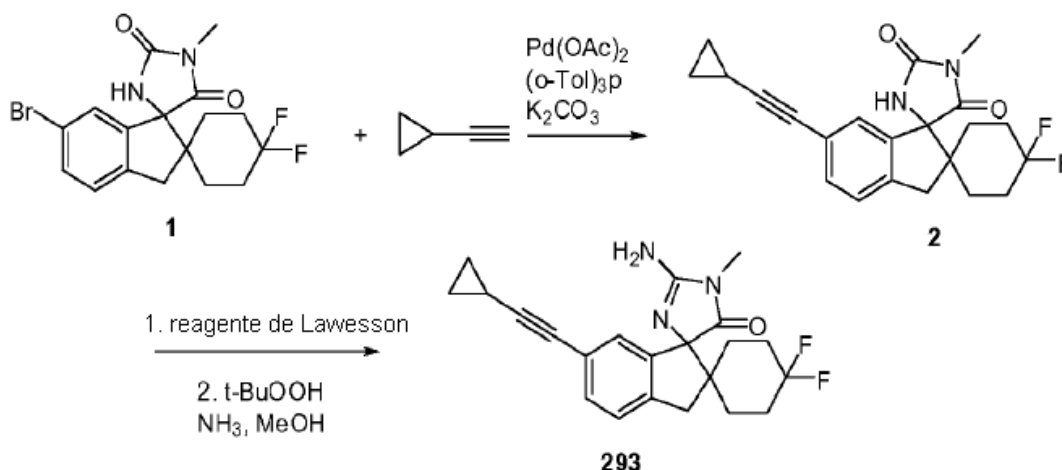
durante 90 minutos, em seguida 130 °C durante 60 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado com cromatografia rápida (0 a 60% EtOAc/Hexano) para fornecer tio-hidantoína 7 (24,0 mg, 78%). LC-MS t_R = 1,92 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 438 $[M+H]^+$.

[001062] A uma solução de tio-hidantoína 7 (24,0 mg, 0,05 mmol) em NH_3 -MeOH (7 N em MeOH, 3 mL) foi adicionado hidroperóxido de *t*-butila (~5,5 N em nonano, 0,5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Na remoção do solvente, o resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto 291 (5,7 mg, 21%). LC-MS t_R = 1,43 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 421 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,20-1,84 (m, 5H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 1H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -93,78 (d, J = 237 Hz), -105,68 (d, J = 237 Hz).

Exemplo 242. Síntese de Composto 292



[001063] De acordo com a síntese similar de composto 291, o composto 1 (14 mg, 0,035 mmol) produziu o composto 292 (3,8 mg, 21%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,33 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 398 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -94,35 (d, J = 237 Hz), -105,68 (d, J = 237 Hz).

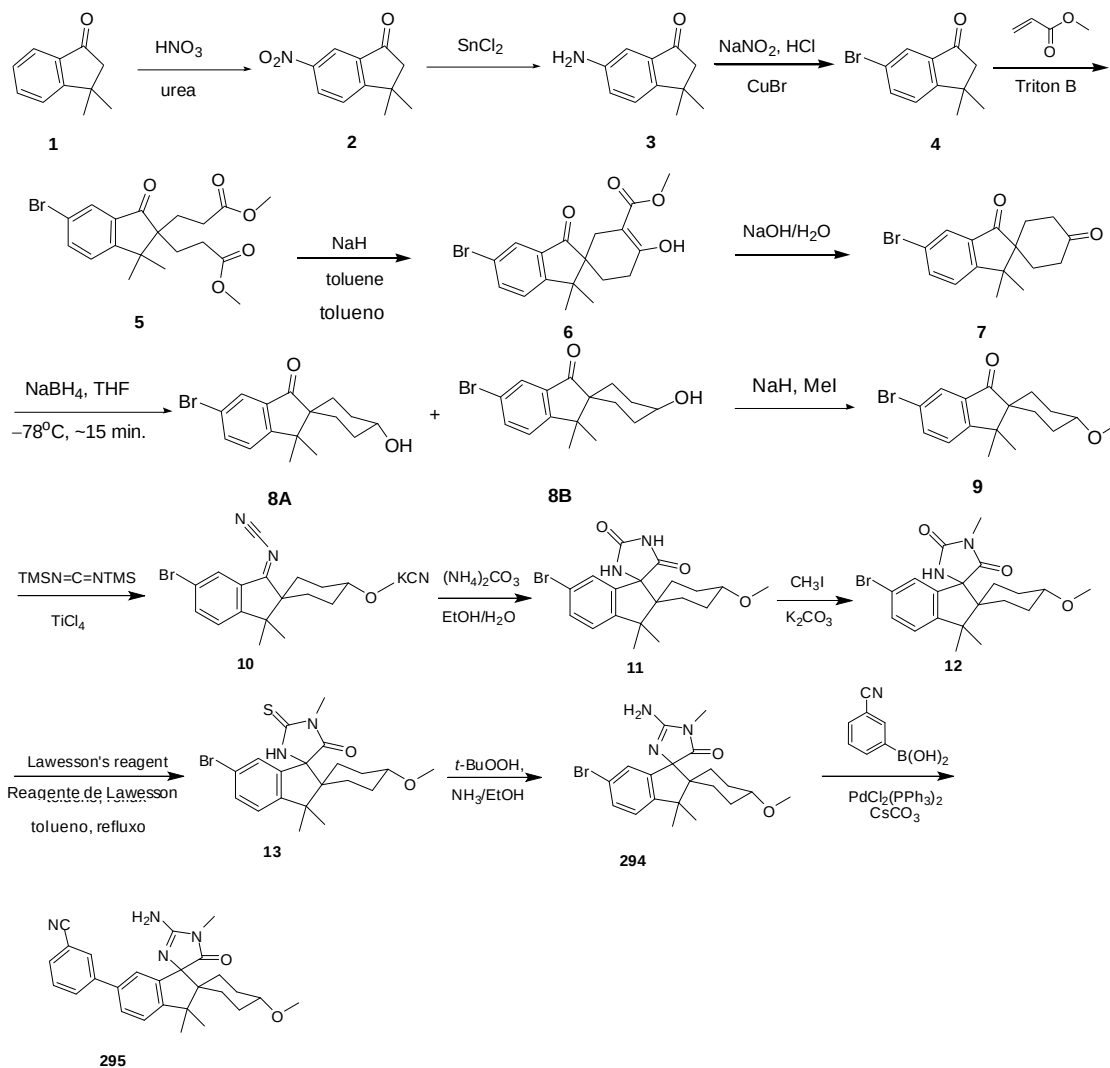
Exemplo 243. Síntese de Composto 293Procedimento para a preparação de composto 2

[001064] Um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL foi carregado com o composto 1 (107 mg, 0,27 mmol), Pd(OAc)_2 (6,1 mg, 10 % em mol), $(\text{o-Tol})_3\text{P}$ (16,4 mg, 20 % em mol) e K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol). A mistura foi desgaseificada, em seguida protegida com N_2 . Em um tubo separado, etinilciclopropano em tolueno foi desgaseificada a -78°C , em seguida aquecida para a temperatura ambiente. Após desgaseificar, excesso de etinilciclopropano em tolueno foi adicionado ao tubo de micro-ondas com outros reagentes, e a mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120°C durante 180 minutos. A mistura foi filtrada, e purificada por cromatografia rápida (0 a 60% EtOAc/Hexano) para fornecer o composto 2 (28,9 mg, 11%). LC-MS t_R = 1,82 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 293

[001065] De acordo com a síntese similar de composto 291, composto 2 (28,9 mg, 0,075 mmol) produziu o composto 293 (9,0 mg, 75%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,49 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,16-1,80 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 376 MHz): δ -77,4, -94,29 (d, J = 237 Hz), -105,69 (d, J = 237

Hz).

Exemplo 244. Síntese de compostos 294 e 295**Procedimento para a preparação de composto 2**

[001066] A uma solução bem agitada de ácido nítrico fumegante (40 mL) foi adicionado ureia (0,2 g, 3,3 mmol) em temperatura ambiente. A solução foi resfriada para -15 °C e foi agitada durante 30 minutos. O composto 1 (10,0 g, 62,5 mmol) foi adicionado à solução acima lentamente. A mistura resultante foi agitada a -15 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi vertida em gelo (50,0 g) e filtrada para coletar o sólido e secada em vácuo para fornecer o composto 2 (10,2 g, 80%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,71

(s, 2H), 1,48 (s, 6H).

Procedimento para a preparação de composto 3

[001067] A uma solução de SnCl_2 (44,9 g, 199 mmols) em HCl conc. (30 mL) foi adicionado uma solução de composto 2 (10,2 g, 49,8 mmols) em 95% etanol (10 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi tratada com 50% de NaOH aquoso (100 mL) para formar sólido amarelo. A mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em CH_2Cl_2 (200 mL) e em seguida foi filtrada, e o filtrado foi secado sobre Na_2SO_4 e concentrado para fornecer o composto 3 (8,0 g, 92%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001068] Uma mistura de composto 3 (4,5 g, 25,7 mmols) em etanol (20 mL) e 40% HBr (10 mL) foi resfriada para $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, à mistura acima foi adicionado uma solução de NaNO_2 (2,13 g, 30,9 mmols) em H_2O (10 mL) lentamente ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura entre $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$. Após adição, a mistura foi agitada a $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Em seguida, a solução de sal de diazônio resultante foi adicionada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por meio de uma pipeta a uma mistura de CuBr (4,38 g, 30,9 mmols) em 40% solução aquosa de HBr (20 mL) a $95\text{ }^\circ\text{C}$ e a mistura foi aquecida até o refluxo e foi agitada durante 15 minutos. Após resfriamento, a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto bruto 4, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1) para fornecer o composto 4 (3,3 g, 54%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001069] O composto 4 (3,0 g, 12,6 mols) foi dissolvido em tolueno seco (400 mL) e foi aquecido a $100\text{ }^\circ\text{C}$ sob N_2 . Hidróxido de benziltri-

metilamônio (3 mL, 0,92 g/mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional a 100 °C e foi agitado a 100 °C durante 30 minutos. Metilacrilato (40 mL, 0,954 g/mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional. A mistura reacional foi refluxada a 100 °C durante a noite. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) mostrou que o composto 4 foi consumido. A mistura reacional foi vertida em água (600 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (200 mL x 3). a camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 5 (4,0 g), que foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1) para fornecer o composto puro 5 (1,7 g, 33%) como um óleo vermelho.

Procedimento para a preparação de composto 6

[001070] A uma mistura de composto 5 (1,7 g, 4,24 mmols) em tolueno seco (100 mL) foi adicionado NaH (0,7 g, 16,97 mmols) lentamente sob N₂. A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura reacional foi adicionada gota a gota à água (200 mL) e extraída com EtOAc (100 mL x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 6 (1,1 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte diretamente.

Procedimento para a preparação de composto 7

[001071] O composto 6 (1,1 g, 2,94 mmols) foi dissolvido em CH₃OH (20 mL) e NaOH/H₂O (26 mL, 0,77 mol/L). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 4 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) mostrou que o composto 6 foi consumido. CH₂Cl₂ (50 mL) foi adicionado. A camada orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto 7 (970 mg, 92%), 1H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Procedimento para a preparação de composto 8

[001072] O composto 7 (700 mg, 2,18 mmols) foi dissolvido em THF anidroso (70 mL) e foi resfriada para -78 °C. NaBH₄ (24,8 mg, 0,66 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura reacional a -78 °C. Não mais do que 5 minutos, TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) mostrou que o composto 7 foi consumido. CH₃OH (10 mL) e EtOAc (20 mL) foi adicionado e deixado aquecer para a temperatura ambiente. Água (50 mL) foi adicionada e concentrada a vácuo para remover THF e CH₃OH. EtOAc (30 mL x 3) foi adicionado novamente para dissolver o resíduo. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 8 (650 mg, 90% de rendimento bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 9

[001073] O composto 8 (650 mg, 1,89 mmol) foi dissolvido em THF anidroso (30 mL) e foi resfriado para 0 °C. NaH (379 mg, 9,47 mmols) foi adicionado à mistura reacional a 0 °C lentamente. Após ser agitada por 15 min, MeI (7,27 g, 37,89 mmols) foi adicionado gota a gota à mistura reacional a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora e agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) mostrou que o composto 8 foi consumido. Acetato de etila (150 mL) e água (100 mL) foram adicionados. A camada orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto puro 9 (300 mg, 44% para as duas etapas) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Procedimento para a preparação de composto 10

[001074] A uma solução de composto 9 (100 mg, 0,3 mmol) em

CH_2Cl_2 anidroso (5 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,6 mL, 0,6 mmol, 1M em CH_2Cl_2). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura resultante foi adicionado bis-trimetilsililcarbodiimida (122 mg, 0,65 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água gelada, extraída com CH_2Cl_2 (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, concentrada a vácuo para fornecer o composto 10 (140 mg, 80%).

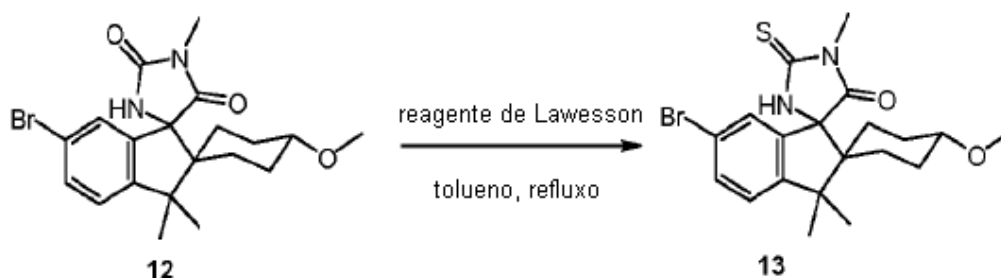
Procedimento para a preparação de composto 11

[001075] Em uma autoclave de aço de 30 mL foi adicionado o composto 10 (140 mg, 0,39 mmol), KCN (100 mg, 1,56 mmol) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (373 mg, 3,93 mmol). A esta mistura sólida foi adicionado EtOH (5 mL) e H_2O (5 mL). A autoclave de aço foi aquecida e agitada a 70 °C durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água gelada, filtrada para coletar o sólido e secada em vácuo para fornecer o composto 11 (44 mg, 29%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 12

[001076] A uma solução de composto 11 (44 mg, 0,073 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (20 mg, 0,146 mmol) e MeI (9 mg, 0,066 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 12 (17 mg, 40%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 13



[001077] Uma mistura de composto 12 (17 mg, 0,04 mmol) e reagente de Lawesson (16 mg, 0,04 mmol) em tolueno (2 mL) foi aquecida a 130 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi resfriada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 13 (8 mg, 45%).

Procedimento para a preparação de composto 294

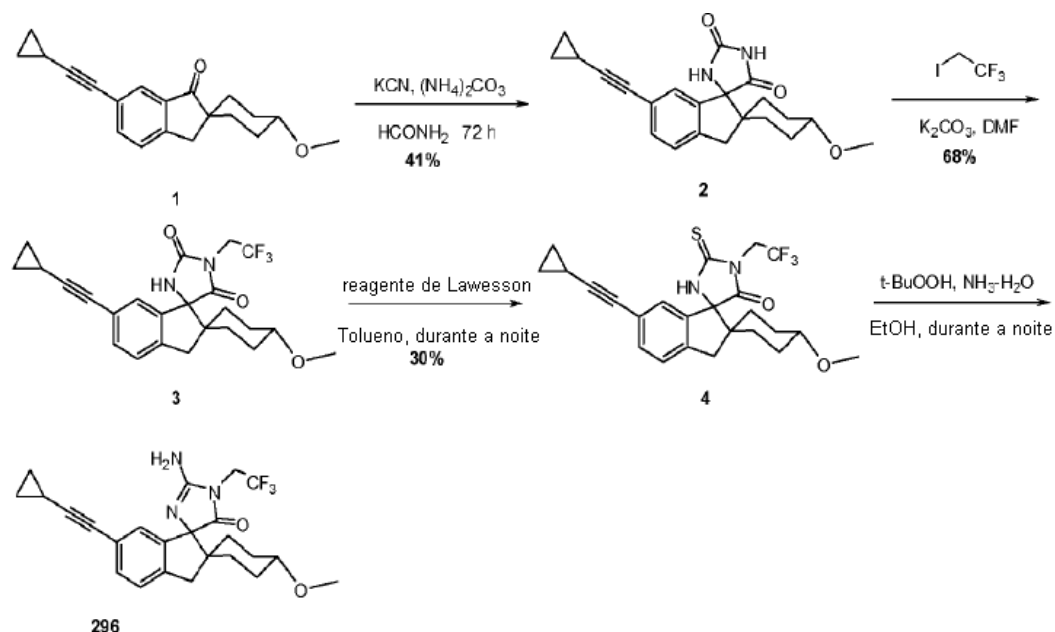
[001078] A uma solução de composto 13 (8 mg, 0,02 mmol) em uma mistura de MeOH (2 mL) e NH₄OH (4 mL) foi adicionado t-BuOOH (0,3 mL, 0,37 mmol, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água (15 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3), e a camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 294 (1,8 mg, 23%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,977 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 419 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,58 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,91 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 295

[001079] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg) em um frasco de 10 mL sob N₂ foi tratado sequencialmente com o composto 294 (40 mg, 0,06 mmol), em 1,4-dioxano (3 mL), e composto 1A (20 mg, 0,12 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0,84 mL). A mistura foi agitada a 120°C 15 minutos sob N₂ em reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) e por HPLC (0,1% TFA como aditivo) para fornecer o composto 295 (8 mg, 24%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,076 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 442, 443 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,02(d, 1H), 7,92 (dd, 1H),

7,72 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,96 (m, 1H).

Exemplo 245. Síntese de Composto 296



Procedimento para a preparação de composto 2

[001080] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 1 (1,5 g, 5,1 mmols), KCN (0,7 g, 10,7 mmols), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4,0 g, 41,7 mmols). Formamida (60 mL) foi adicionada ao tubo. A mistura foi aquecida a 120 °C durante 72 horas, e a mistura reacional foi resfriada, e vertida em água gelada (200 ml). Após acidificação com solução de HCl aquosa concentrada (10 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 5: 1 a 1:1) para fornecer o composto 2 (0,78 g, 41%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: t_R =1,83 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 365,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 7,20-7,25 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,15-7,20 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,05-7,15 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,05 (s, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H),

3,00-3,10 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,15-1,45 (m, 6H), 0,75-0,85 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 3

[001081] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 2 (0,15 g, 0,41 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano (0,30 g, 1,4 mmol) e K_2CO_3 (0,30 g, 5,2 mmols) em DMF (2 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 horas em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em salmoura (40 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 20 mL). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 50:1 a 2:1) para fornecer o composto 3 (0,12 g, 68%) como um sólido branco. LC-MS: t_R =2,11 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 447,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 4

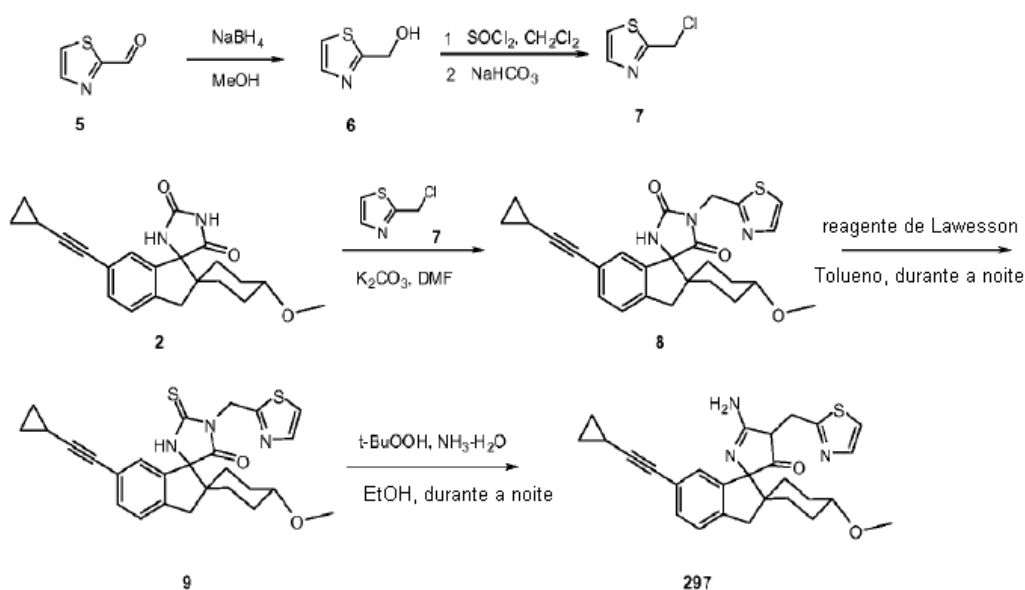
[001082] Um frasco equipado com um condensador e um balão de nitrogênio foi carregado com uma mistura de composto 3 (0,12 g, 0,22 mmol), reagente de Lawesson (0,48 g, 1,2 mmol) em tolueno (30 mL). A mistura reacional foi aquecida para 130 °C durante 4 horas. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 40 mL). O filtrado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc, 50:1 a 2:1) para fornecer o composto 4 com 80% de pureza (30 mg, 30%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 296

[001083] A uma solução de composto 4 (15 mg, 0,032 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 ml) e hidróperóxido de terc-butila (0,10 g, 1,1 mol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o

resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 296 (6,4 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,75 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 446,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,35-7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,22 (s, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Exemplo 246. Síntese de Composto 297



Procedimento para a preparação de composto 2

[001084] A uma mistura de 2-formiltiazol (0,30 g, 2,65 mmols) e metanol (30 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,20 g, 5,30 mmols) a 0 °C, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água (1 mL) foi adicionada a esta mistura reacional para saciar a reação. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. H_2O (30 mL) foi adicionado e a mistura foi ajustada para pH = 7 a 8 pela adição de HCl a 1 N. A mistura foi extraída com acetato de etila (continha 10% etanol) (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto 6 (0,30 g, 100% de

rendimento bruto) como um óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65-7,70 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,20-7,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,89-4,96 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 7

[001085] A uma solução de composto 6 em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado SOCl_2 (0,34 g, 2,86 mmols) por meio de uma seringa a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 1 hora e em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. NaHCO_3 saturado (15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 10 minutos. Após agitar, a mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 7 (0,26 g, 74% de rendimento bruto) como um óleo vermelho, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,75-7,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,90-4,95 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 297

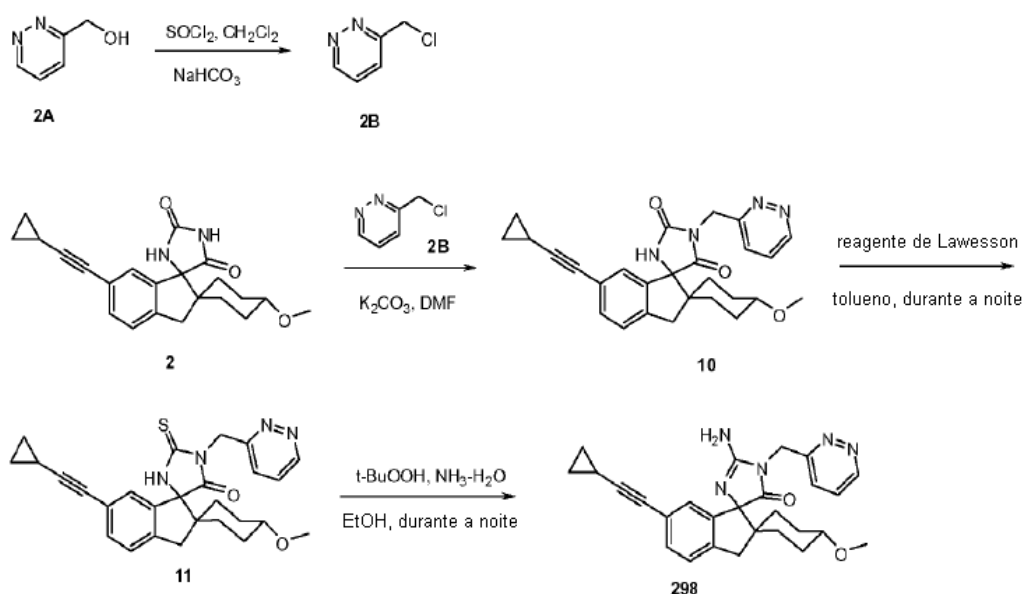
[001086] De acordo com uma síntese similar de composto 296, composto 2 descrita no exemplo 245 (0,10 g, 0,23 mmol) foi alquilado com o composto 7 (50 mg, 0,37 mmol) na presença de K_2CO_3 (0,10 g, 0,72 mmol) em DMF (2 mL) para fornecer o composto 8 (0,12 g, 95%) como um sólido amarelo. LC-MS: $t_R = 1,99$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,55-7,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 5,70-5,75 (s, 1H), 5,00-5,10 (s, 2H), 3,35-3,45 (s, 3H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 6H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 2H).

[001087] O composto 8 (0,12 g, 0,26 mmol) foi em seguida reagido

com reagente de Lawesson (0,25 g, 0,62 mmol) para fornecer o composto 9 com 74% de pureza (30 mg, 25%) como um sólido amarelo, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS: t_R =1,23 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 478 $[M+H]^+$.

[001088] Finalmente, o composto 9 (30 mg, 0,063 mmol) foi convertido no composto 297 (12 mg, 34%) como um sólido branco. LC-MS: t_R =1,70 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 461,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,78-7,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,25 (s, 1H), 5,27-5,35 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,20-5,27 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H). 2,00-2,10 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 5H), 1,25-1,35 (m, 1H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Exemplo 247. Síntese de Composto 298



Procedimento para a preparação de Composto 2B

[001089] A uma solução de 2A (200 mg, 1,8 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 mL) foi adicionado $SOCl_2$ (428 mg, 3,6 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, em seguida foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada pe-

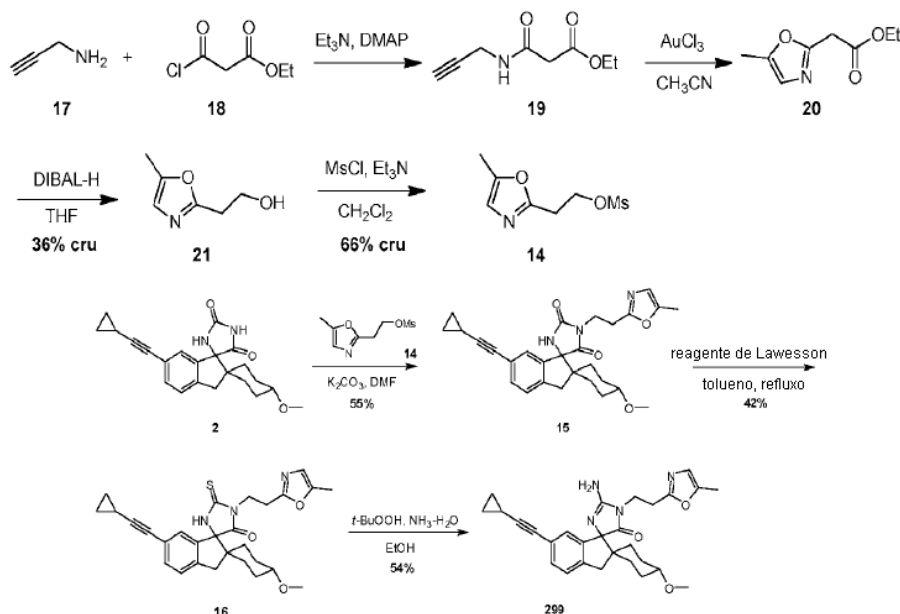
la adição de NaHCO_3 saturado aquoso (10 mL), em seguida foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 2B (100 mg, 43%) como um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN: (DMSO- d_6 400 MHz): δ 9,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 5,05 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 298

[001090] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (200 mg, 0,54 mmol) foi alquilado com o composto 2B (77,3 mg, 0,60 mmol) para fornecer o composto 10 (100 mg, 40%) como um sólido amarelo. que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação ; LCMS: t_R = 1,239 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001091] O composto 10 (15 mg, 0,032 mmol) foi reagido com o reagente de Lawesson (13,2 mg, 0,032 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio para produzir o composto 11 (10 mg, 64%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,313 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001092] Finalmente, o composto 11 (10 mg, 0,02 mmol) em EtOH (1 mL) foi convertido no composto 298 (1 mg, 10%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,750 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,18 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 4H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,91(m, 2H), 0,7(m, 2H).

Exemplo 248. Síntese de Composto 299Procedimento para a preparação de composto 19

[001093] A uma solução agitada a 0 °C de composto 17 (2,00 g, 36,30 mmols), Et₃N (3,70 g, 36,30 mmols) e DMAP (85 mg, 7,80 mmols) em CH₂Cl₂ (2 mL) sob argônio, foi adicionada gota a gota lentamente uma solução de composto 18 (5,50 g, 36,30 mmols) em CH₂Cl₂ (12 mL). A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A temperatura foi deixada elevar-se para a temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por sílica-gel com hexano: acetato de etila (4:1) para fornecer o composto 19 (4,10 g, 67%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,07-3,00 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 20

[001094] A uma solução agitada de composto 19 (2,40 g, 14,2 mmols) em CH₃CN (40 mL) sob argônio foi adicionado AuCl₃ (432 mg, 1,42 mmol) em temperatura ambiente. A reação foi aquecida até o refluxo durante a noite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por sílica-gel com hexano/acetato de

etila (10:1 a 5:1) para fornecer o composto 20 (1,00 g, 42%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,65 (s, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,25-1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Procedimento para a preparação de composto 21

[001095] A uma solução de composto 20 (0,60 g, 3,72 mmols) em THF anidro (30 mL) foi adicionado DIBAL-H (4,5 mL, 4,5 mmols, 1 M em tolueno) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 0 °C durante 4 horas, e em seguida foi aquecida para a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada para 0 °C novamente, e em seguida foi saciada pela adição de H_2O (0,18 mL), 15% de NaOH aquoso (0,18 mL) e H_2O (0,45 mL). A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente, em seguida MgSO_4 (5 g) e EtOAc (30 mL) foram adicionados com agitação. Após agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos, o precipitado foi filtrado e foi lavado com EtOAc (20 mL). As frações orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 21 (0,17 g, 36% de rendimento bruto) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 14

[001096] A uma solução de composto 21 (0,16 g, 1,26 mmol, bruto) e Et_3N (0,30 g, 2,96 mmols) em THF anidro (10 mL) foi adicionado MsCl (0,22 g, 1,89 mmol) a 0 °C sob nitrogênio com agitação. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, e em seguida foi aquecida para a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada para 0 °C novamente, e em seguida H_2O (20 mL) e EtOAc (20 mL) foram adicionados com agitação. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 14 (0,17 g, 66% de rendimento bruto) como um óleo amarelo, que foi

usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

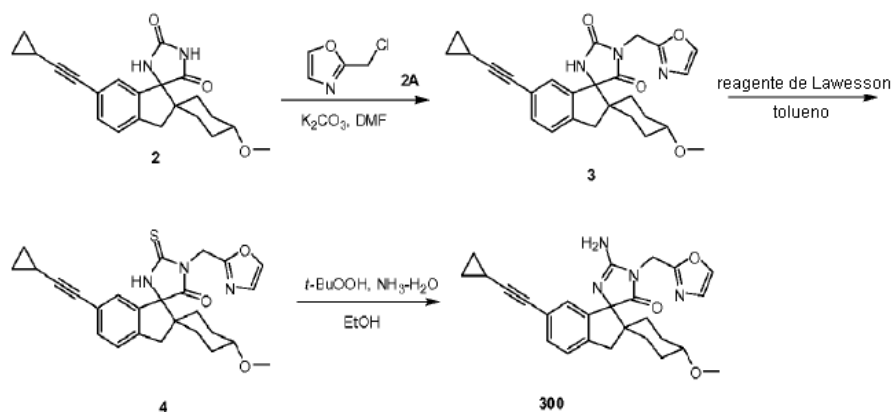
Procedimento para a preparação de composto 299

[001097] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (100 mg, 0,27 mmol) foi alilado com o composto 14 para fornecer o composto 15 (70 mg, 55%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,897$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 474 [M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,98-3,05 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,15-1,35 (m, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

[001098] O composto 15 (70 mg, 0,15 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson para fornecer o composto 16 (22 mg, 30%, 42% de pureza) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,434$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 490 [M+H]^+$.

[001099] Finalmente, o composto 16 (22 mg, 0,018 mmol, 42% de pureza) foi convertido no composto 299 (4,6 mg, 54%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,563$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 473 [M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,13 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,05-1,50 (m, 6H), 0,75 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

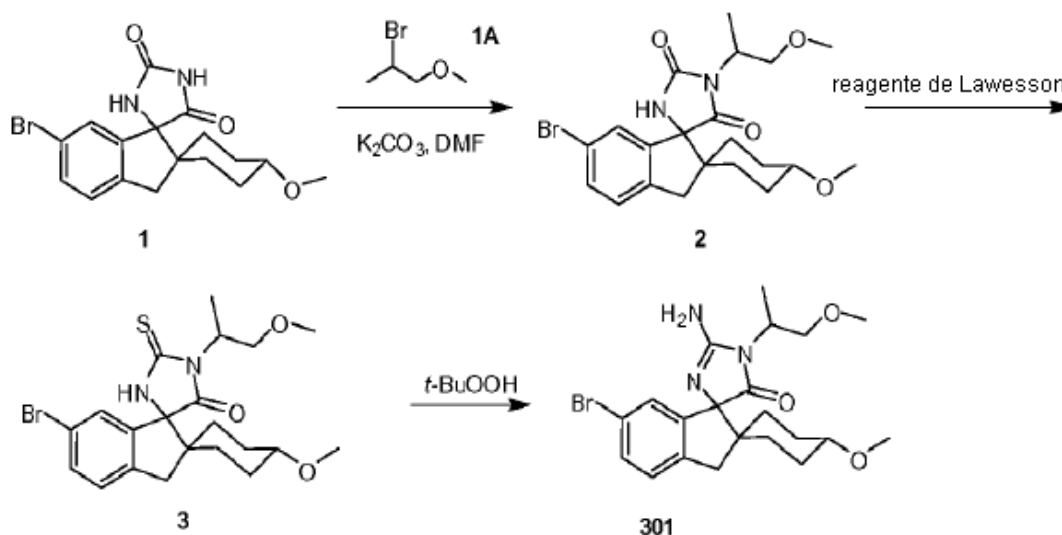
Exemplo 249. Síntese de Composto 300



[001100] De acordo com uma síntese similar de composto 296, composto 2 descrita no exemplo 245 (0,10 g, 0,27 mmol) foi alquilado com 2-clorometil-oxazol (2A) (0,032 g, 0,27 mmol) para fornecer o composto 3 (0,056 g, 69%) como um sólido amarelo pálido. LC-MSt_R = 1,770 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,24 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,97 (d, J = 15,6, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,15-1,60 (m, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

[001101] O composto 3 (65 mg, 0,15 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (70 mg, 0,17 mmol) para fornecer o composto 4 (30 mg, 43%) como um sólido amarelo pálido, que foi convertido no composto 300 (9,9 mg, 34%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,509 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 445 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 5H), 0,89 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Exemplo 250. Síntese de Composto 301



Procedimento para a preparação de composto 2

[001102] A uma solução de composto 1 (350 mg, 0,923 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (382 mg, 2,77 mmols). Após ser agitada durante 5 minutos, composto 1A (169 mg, 1,1 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi vertida em água (20 mL), extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado e purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 2 (233 mg, 56%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

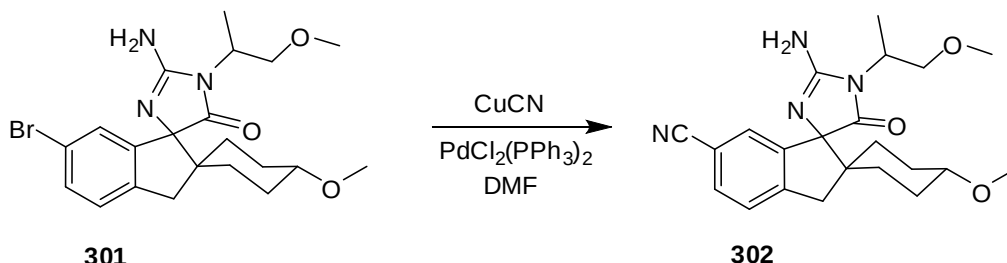
[001103] Uma solução de composto 2 (200 mg, 0,44 mmol) e reagente de Lawesson (197 mg, 0,487 mmol) em tolueno seco (20 mL) foi aquecida até o refluxo durante 5 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 2:1) para fornecer o composto 3 (180 mg, 87%) como um sólido branco.

Preparação de composto 301

[001104] Uma mistura de composto 3 (180 mg, 0,385 mmol) e hidroperóxido de t-butila (1,07 g de uma solução a 65% em água, 7,7 mmols) em $NH_4OH/MeOH$ (4/20 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 1:1) forneceu o composto 301 (130 mg, 75%) e uma parte foi também purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto 301 (5,5 mg liberados) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,002 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 450,1 & 452,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,40-7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (d, J =

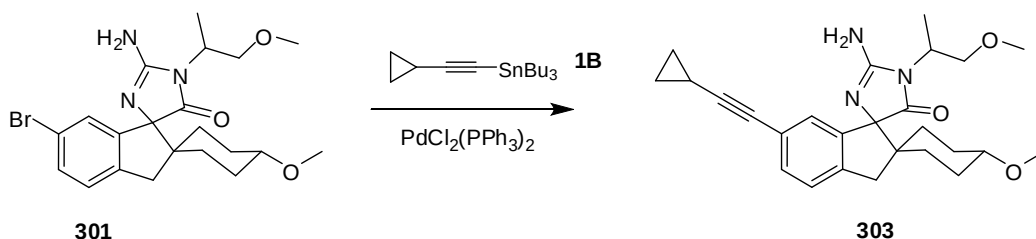
8,0 Hz, 1H), 7,11-7,15 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,77-3,90 (tt, 1H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,38-3,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,24-1,44 (m, 7H).

Exemplo 251. Síntese de Composto 302



[001105] A uma solução de composto 301 (30 mg, 0,067 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mg) e CuCN (60 mg, 0,67 mmol) sob atmosfera de N_2 , a mistura resultante foi desgaseificada e purgada com N_2 por três vezes. A reação foi aquecida para 180°C durante 30 minutos em micro-ondas. LCMS mostrou que a reação foi concluída, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$) e HPLC preparativa para fornecer o composto 302 (3,0 mg, 11%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,932$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1 H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,64-7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49-7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,35 (d, $J = 20,4$ Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,78-3,90 (tt, 1H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,36-3,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H), 3,13-3,17 (m, 3H), 1,96-2,06 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 1H), 1,62-1,66 (m, 1H), 1,28-1,40 (m, 7H).

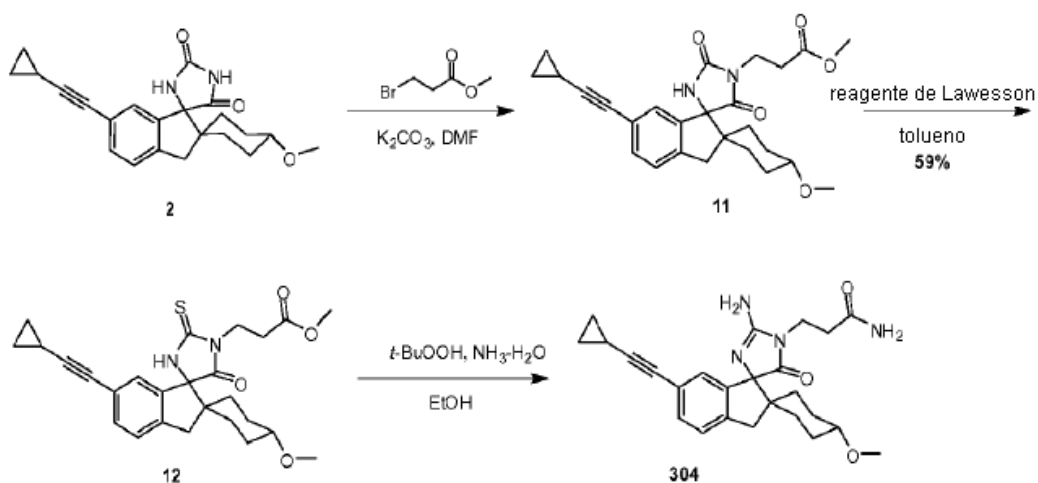
Exemplo 252. Síntese de Composto 303



[001106] Uma solução contendo o composto 301 (30 mg, 0,067

mmol) e composto 1B (47 mg, 0,133 mmol) em tolueno (4 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mg) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 30 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 1:1) e HPLC preparativa para fornecer o composto 303 (1,7 mg, 5,8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,947 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 436,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,19-7,27 (q, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,27-4,34 (m, 1H), 3,78-3,91 (tt, 1H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,36-3,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 3,13-3,19 (m, 3H), 1,83-2,09 (m, 3H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,22-1,49 (m, 8H), 0,84-0,93 (m, 2H), 0,65-0,78 (m, 2H).

Exemplo 253. Síntese de Composto 304



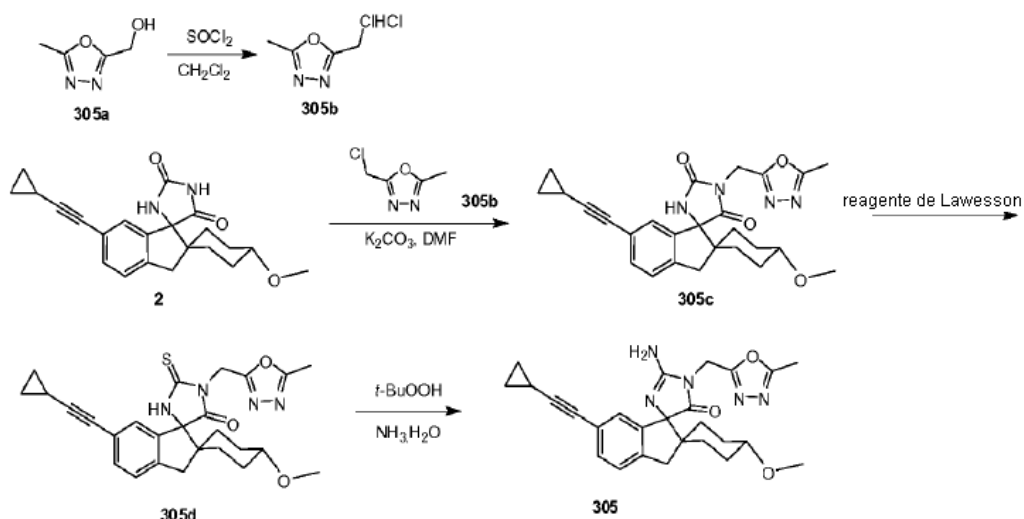
[001107] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (65 mg, 0,18 mmol) foi alquilado com metil éster de ácido 3-bromo-propiónico (36 mg, 0,22 mmol) para

fornecer o composto 11 (56 mg, 69%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,809 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 451 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,27 (m, 2H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,97 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 1,70-2,10 (m, 3H), 1,15-1,40 (m, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

[001108] O composto 11 (56 mg, 0,11 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) em tolueno anidro (1 mL) sob nitrogênio para fornecer o composto 12 (25 mg, 59%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,931 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 467 $[M+H]^+$.

[001109] Finalmente, o composto 12 (25 mg, 0,054 mmol) foi convertido no composto 304 (10,4 mg, 44%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,421 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 435 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,24 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,25-1,50 (m, 5H), 0,88 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

Exemplo 254. Síntese de Composto 305



Procedimento para a preparação de composto 305b

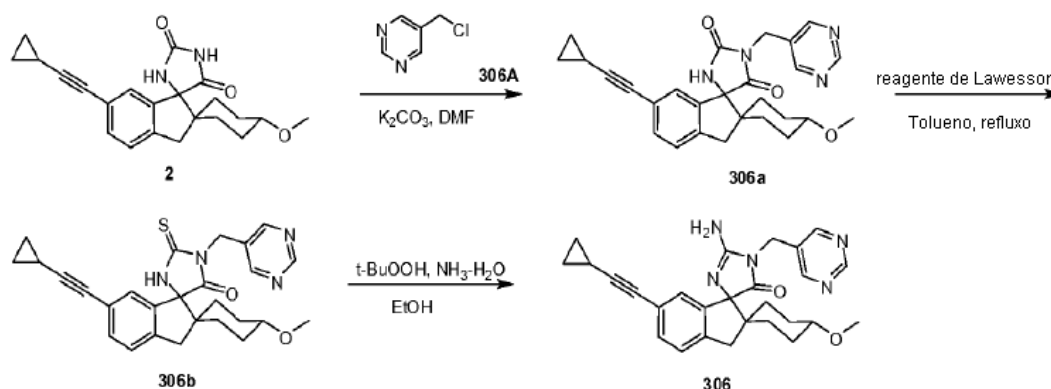
[001110] A uma solução de composto 305a (100 mg, 0,88 mol) em CH_2Cl_2 anidro (50 mL) foi adicionado SOCl_2 (130 mg, 1,2 mol). A suspensão resultante foi agitada a 15 °C durante 12 horas. A mistura foi concentrada para produzir o composto bruto 305b (95 mg, 80%) como um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 305

[001111] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (70 mg, 0,19 mmol) foi alquilado com o composto 38 (28 mg, 0,2 mmol) para fornecer o composto 39 (70 mg, 80%) como um sólido branco.

[001112] O composto 39 (40 mg, 0,9 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (40 mg, 1,0 mmol) para fornecer o composto 39A (18 mg, 45%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 305 (2,20 mg, produção 15%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,005$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 460,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,20-7,30 (m, 2H), 7,00-7,10 (s, 1H), 5,00-5,05 (s, 2H), 3,30-3,40 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 2,55-2,60 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,85-1,90 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 5H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Exemplo 255. Síntese de Composto 306

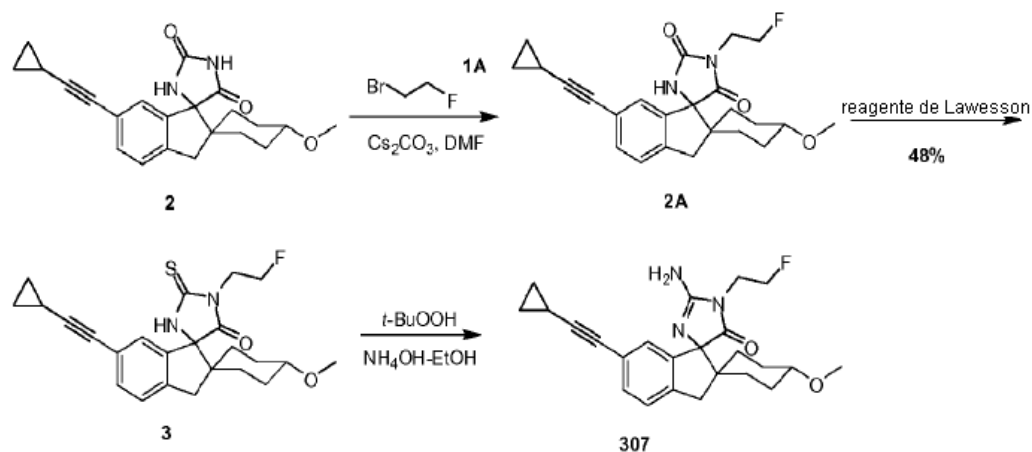


[001113] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (100 mg, 0,27 mmol) foi alquilado

com 5-clorometil pirimidina (306A) (38 mg, 0,30 mmol) para fornecer o composto 306a (95 mg, 77%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,130 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 457 $[M+H]^+$.

[001114] O composto 306a (90 mg, 0,20 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (120 mg, 0,30 mmol) para fornecer o composto 306b (24 mg, 25%) como um sólido branco, que foi convertido no composto 306 (6,0 mg, 26%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,639 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 456 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 300 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (m, 3H), 1,85-2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,25-1,60 (m, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 256. Síntese de Composto 307

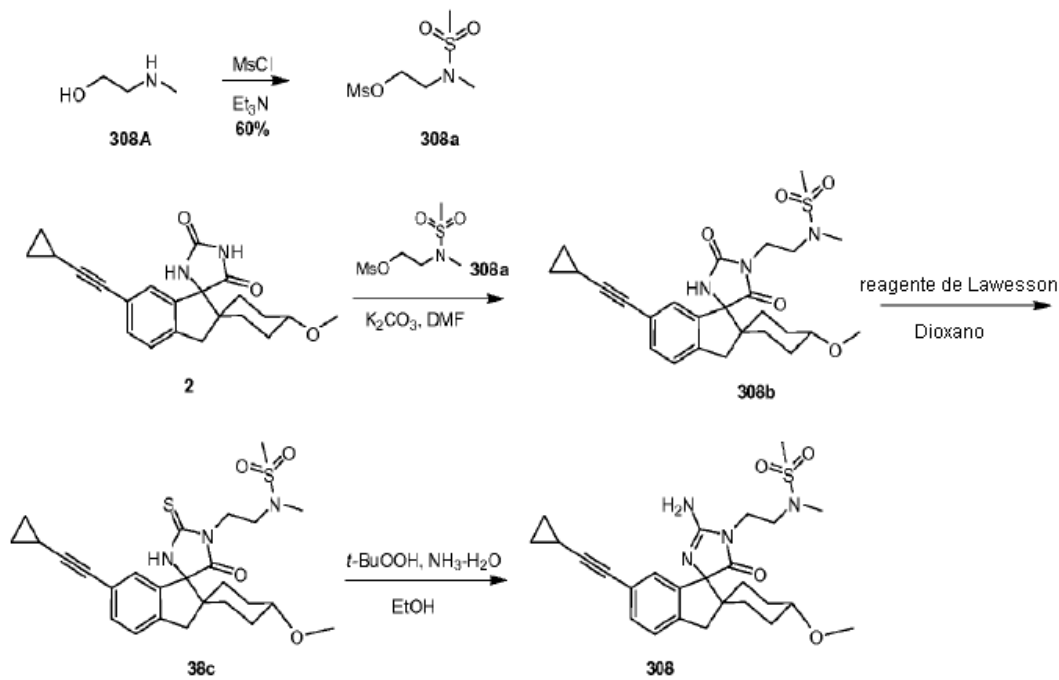


[001115] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrita no exemplo 245 (120 mg, 0,33 mmol) foi alquilado com o composto 1A (50 mg, 0,40 mmol) para fornecer o composto 2A (70 mg, 51%) como um sólido branco.

[001116] O composto 2A (30 mg, 0,073 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (33 mg, 0,080 mmol) para fornecer o composto 3 (15 mg, 48%), que foi convertido no composto 307 (7,9 mg, 38%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,014 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,37 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H),

1,40 (m, 6H), 0,91 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ -76,97.

Exemplo 267. Síntese de Composto 308



Procedimento para a preparação de Composto 308a

[001117] A uma solução de composto 308A (1,0 g, 13,3 mmols) e Et₃N (4,0 g, 40 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado MsCl (3,2 g, 28 mmols) lentamente. A mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 horas. H₂O (100 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 308a (2,0 g, 60%) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

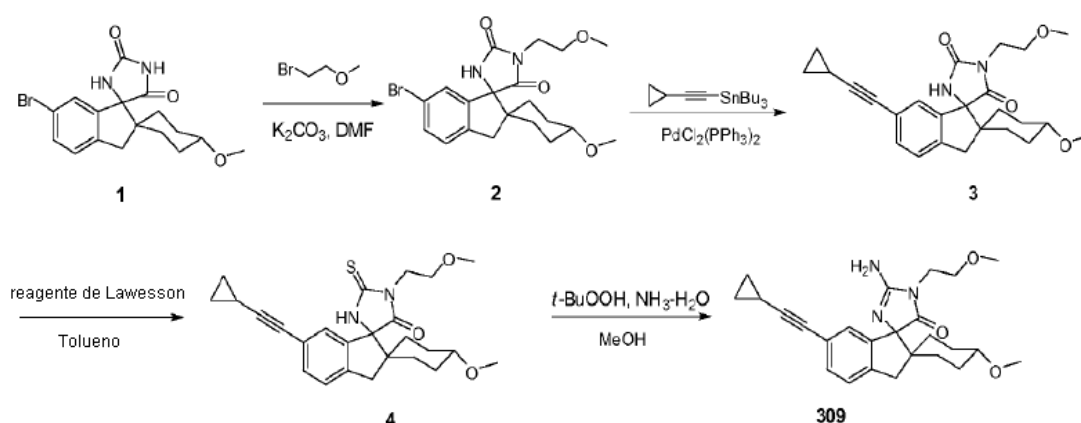
Procedimento para a preparação de composto 308

[001118] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 descrito no exemplo 245 (70 mg, 0,19 mmol) foi alquilado com o composto 308a (46 mg, 0,19 mmol) para fornecer o composto 308b (93 mg, 80%) como um óleo incolor.

[001119] O composto 308b (90 mg, 0,17 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (75 mg, 0,18 mmol) em tolueno seco (4 mL) para fornecer o composto 19 (31 mg, 30%) como um óleo incolor, que foi

convertido no composto 308 (15 mg, 50%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,00 em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 499,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,15-7,30 (m, 2H), 7,00-7,05 (s, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,30 (m, 4H), 2,80-2,90 (s, 6H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,20-1,55 (m, 6H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Exemplo 258. Síntese de Composto 309



Procedimento para a preparação de Composto 2

[001120] A uma solução de composto 1 (500 mg, 1,3 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (550 mg, 4 mmols). Após agitar durante 5 minutos, 1-bromo-2-metóxi-etano (185 mg, 1,3 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 horas. O precipitado foi filtrado, o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 2 (400 mg, 80%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 3

[001121] Uma suspensão de composto 2 (100 mg, 0,23 mmol), tributil-ciclopropiletinil-estano (420 mg, 1,2 mmol) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16 mg, 0,03 mmol) em tolueno seco (2,5 mL) foi aquecida a 130 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 3

(50 mg, 50%) como um óleo amarelo.

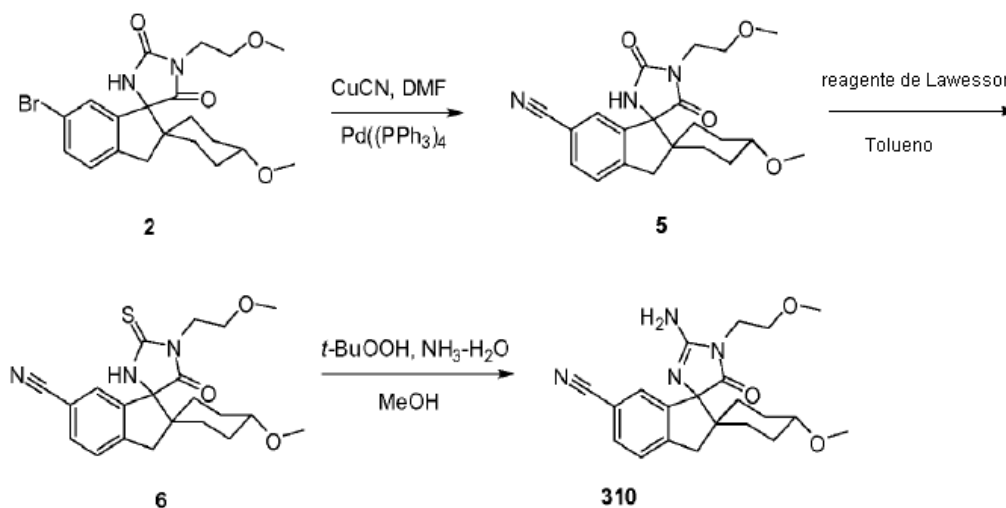
Procedimento para a preparação de Composto 4

[001122] Uma suspensão de composto 3 (50 mg, 0,12 mmol) e reagente de Lawesson (50 mg, 0,13 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi aquecida a 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo / acetato de etila = 1/1) para fornecer o composto 4 (20 mg, 40%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de composto 309

[001123] Uma solução de composto 4 (20 mg, 0,045 mmol), *t*-BuOOH (0,5 mL), NH₃.H₂O (0,5 mL) em MeOH (2 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 horas. Em seguida, a mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 309 (16 mg, 80%) como um sólido branco. LC-MS *t*_R = 1,020 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) *m/z* = 422,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,15-7,30 (m, 2H), 6,95-7,00 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,30 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,55 (m, 5H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H).

Exemplo 259. Síntese de Composto 310



Procedimento para a preparação de Composto 5

[001124] Uma suspensão de composto 2 (100 mg, 0,23 mmol), CuCN (41 mg, 0,46 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,03 mmol) em DMF seco (2 mL) foi aquecida sob 180 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 5 (56 mg, 60%) como um sólido branco.

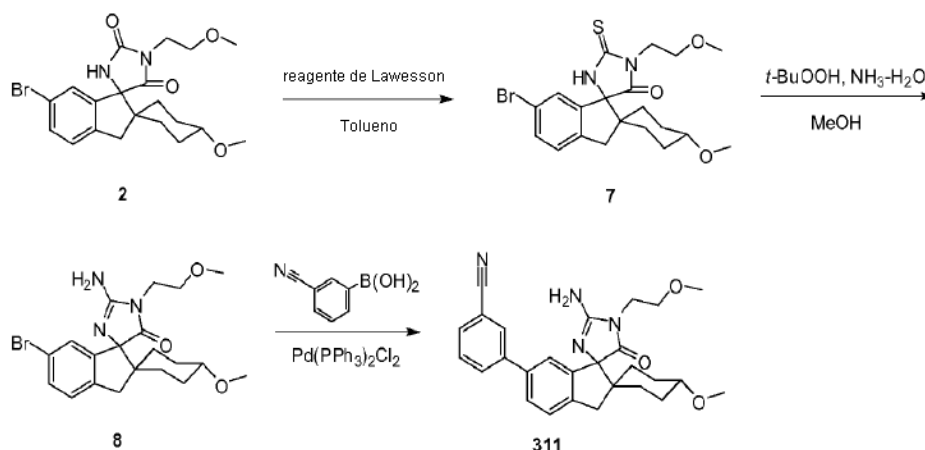
Procedimento para a preparação de Composto 6

[001125] Uma suspensão de composto 5 (55 mg, 0,14 mmol) e reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna (eluente: éter de petróleo / acetato de etila = 2/1) para fornecer o composto 6 (33 mg, 60%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de composto 310

[001126] Uma solução de composto 6 (33 mg, 0,08 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), NH₃.H₂O (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 horas. Em seguida, a mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 310 como um sólido branco (24 mg, 60%). LC-MS t_R = 1,450 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 383,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,60-7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,30 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H).

Exemplo 260. Síntese de Composto 311



Procedimento para a preparação de Composto 7

[001127] Uma suspensão de composto 2 (60 mg, 0,14 mmol) e reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 7 (24 mg, 40%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de Composto 8

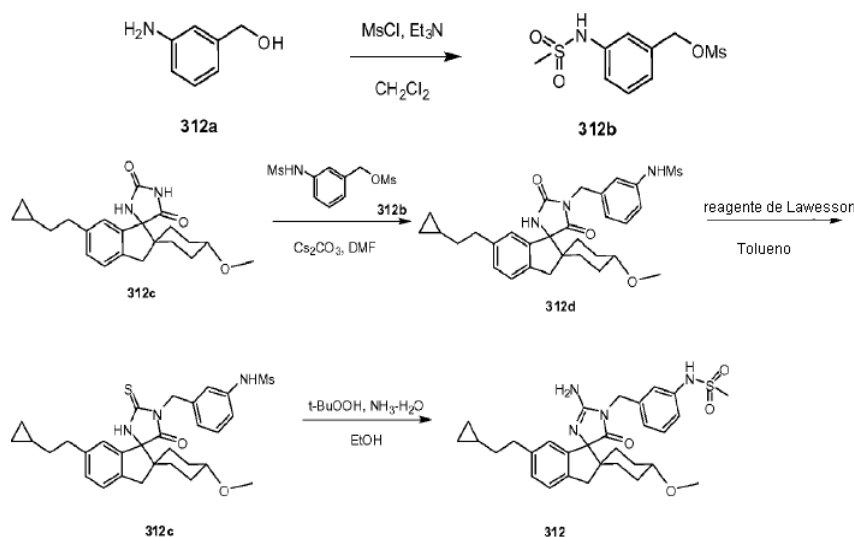
[001128] Uma solução de composto 7 (24 mg, 0,05 mmol), *t*-BuOOH (0,5 mL), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 horas. Em seguida, a mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 8 (17 mg, 55%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 311

[001129] Uma suspensão de composto 8 (17 mg, 0,04 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (4 mg, 0,05 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (3 mg, 0,004 mmol) e Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 311 (15 mg, 80%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,010 min em 2 minutos de cromatografia,

MS (ESI) m/z = 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,90-8,05 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 2H), 3,85-4,05 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 6H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 4H).

Exemplo 261. Síntese de Composto 312



Procedimento para a preparação de composto 312b

[001130] A uma solução de (3-amino-fenil)-metanol (0,20 g, 1,414 mmol) e Et₃N (0,50 g, 4,94 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado cloreto de metano sulfonila (0,50 g, 4,36 mmols) por meio de uma seringa lentamente com agitação. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada pela adição de 20 mL de NaHCO₃ saturado com agitação. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (2 x 10 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 312b (0,40 g, 100%) como um óleo marrom, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Procedimento para a preparação de composto 312

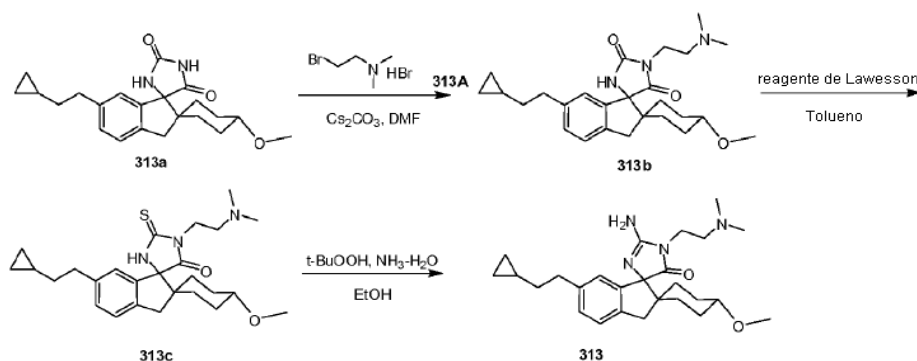
[001131] De acordo com uma síntese similar de composto 296, composto 312c (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com 3-metanossulfonilamino-benzil éster de ácido metanossulfônico (58 mg,

0,21 mmol) na presença de Cs_2CO_3 (0,10 g, 0,31 mmol) para fornecer o composto 312d (40 mg, 52%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,894$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 520 $[\text{M}-31]^+$, 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 574 $[\text{M}+23]^+$, ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 7,40, (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,09 (m, 5H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,20-1,50 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

[001132] O composto 312d (40 mg, 0,073 mmol) foi em seguida reagido com o reagente de Lawesson (40 mg, 0,099 mmol) em tolueno anidro (1 mL) para fornecer o composto 312e (19 mg, 42%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,230$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001133] Finalmente, o composto 312e (19 mg, 0,030 mmol) foi reagido com $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (1 mL) e hidroperóxido de terc-butila (100 mg, 1,11 mmol) para fornecer o composto 312 (16,7 mg, 92%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,424$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,33, (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,03 (m, 2H).

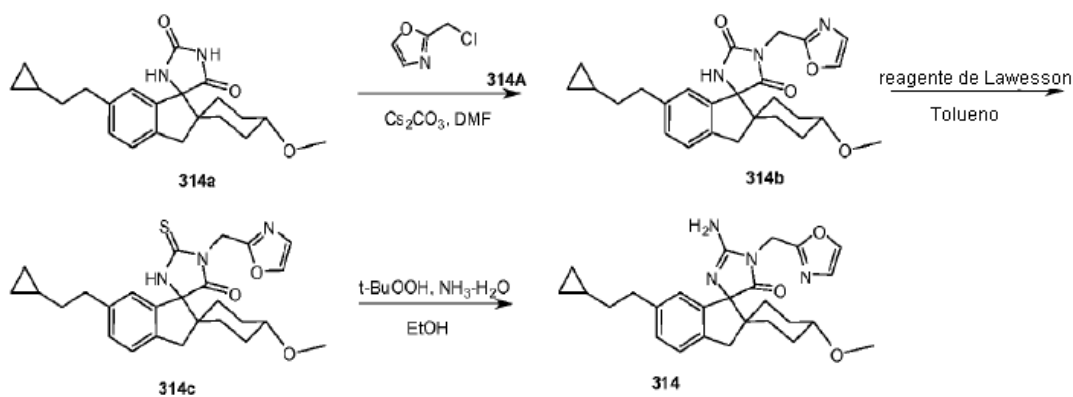
Exemplo 262. Síntese de Composto 313



[001134] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 313a (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com o composto 1A (35 mg, 0,15 mmol) para fornecer o composto 313b (28 mg, 47%), que foi reagido com o reagente de Lawesson (30,9 mg, 0,077 mmol) em tolueno anidro (2,5 mL) para fornecer o composto 313c (21 mg, 70%).

[001135] O composto 313c (21 mg, 0,046 mmol) foi em seguida reagido com t-BuOOH (127,9 mg, 0,92 mmol) em NH₄OH (1 mL) e EtOH (2,5 mL) para fornecer o composto 313 (2,8 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,018min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 439,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,259 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,087 (s, 1H), 4,130 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,352 (m, 5H), 3,173 (m, 3H), 2,940 (s, 6H), 2,711 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,083 (m, 2H), 1,874 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,447 (s, 6H), 1,32 (m, 1H), 0,68 (s, 1H), 0,42 (s, 2H), 0,02 (s, 2H).

Exemplo 263. Síntese de Composto 314

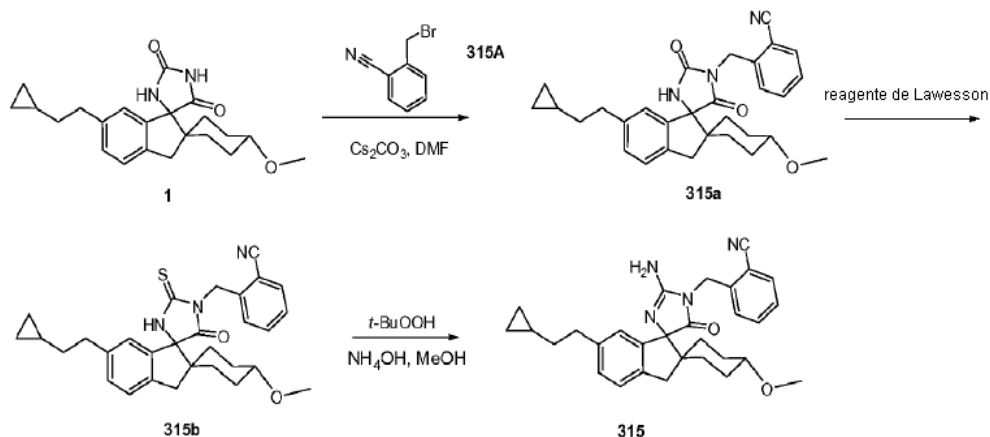


[001136] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 314a (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com 2-clorometil oxazol (25 mg, 0,21 mmol) para fornecer o composto 314b (40 mg, 63%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,038 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 450 [M+H]⁺.

[001137] O composto 314b (50 mg, 0,11 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) para fornecer o

composto 314c (30 mg, 59%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,214 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 466 $[M+H]^+$. [001138] O composto 314c (30 mg, 0,064 mmol) foi em seguida reagido com NH_3 -EtOH (1 mL) e hidroperóxido de terc-butila (200 mg, 2,22 mmol) para fornecer o composto 314 (20,6 mg, 72%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,383 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 449 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,09 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 5H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 264. Síntese de Composto 315

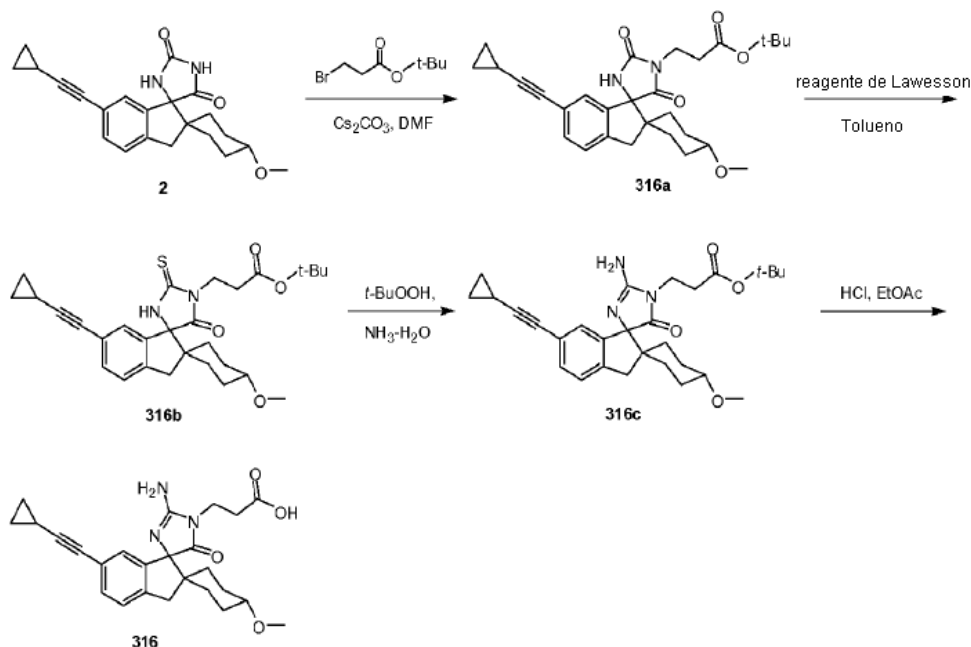


[001139] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 1 (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com o composto 315A (26,5 mg, 0,14 mmol) para fornecer o composto 315a (26 mg, 41%).

[001140] O composto 315a (26 mg, 0,038 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (18,3 mg, 0,045 mmol) para fornecer o composto 315b (20 mg, 75%), que foi convertido no composto 315 (11,2 mg, 58%) como um sólido branco. LC-MS : t_R = 1,223 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 483 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (s,

1H), 5,13 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 6H), 1,33 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 265. Síntese de Composto 316



Procedimento para a preparação de composto 316a

[001141] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 2 (0,20 g, 0,55 mmol) foi alquilado com 3-bromopropanoato de terc-butila para fornecer o composto 316a (0,20 g, 72%) como um sólido branco, ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,16 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,01 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,70-2,10 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

[001142] O composto 316a (0,19 g, 0,39 mmol) foi em seguida reagido com Reagente de Lawesson para fornecer o composto 316b (60 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,346 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 453 $[\text{M}-56]^+$, 531 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

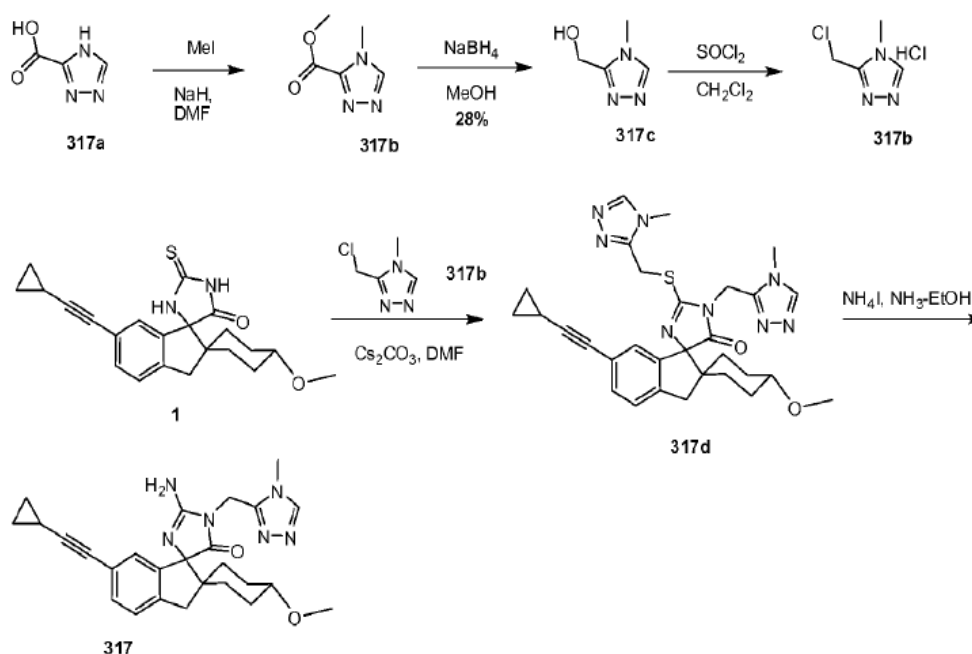
[001143] O composto 316b (60 g, 0,12 mmol) foi em seguida convertido no composto 316c (20 mg, 34%) como um sólido branco. LC-MS:

$t_R = 1,716$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 316

[001144] Um frasco foi carregado com EtOAc (5 mL), o frasco foi imerso em água gelada durante 5 minutos, e em seguida gás de HCL seco foi borbulhado dentro do frasco a 0 °C durante 5 minutos. Após isso, o composto 316c (18 mg, 0,037 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (TFA como tampão) para fornecer o produto como um sólido branco com 90% de pureza, que foi re-purificado por HPLC preparativa (TFA como tampão) para fornecer o composto puro 316 (4,5 mg, 23%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,475$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 436$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,94 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,25-1,50 (m, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Exemplo 266. Síntese de Composto 317



Procedimento para a preparação de composto 317b

[001145] A uma solução de composto 317a (500 mg, 4,4 mmols) em DMF anidro (10 mL) foi adicionado NaH (318,5 mg, 13,2 mmols) e MeI (1,29 g, 8,8 mmols). A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante 1 hora em um reator de micro-ondas CEM. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 317b (200 mg, 32%) como um líquido amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

Procedimento para a preparação de composto 317c

[001146] A uma solução de composto 317b (200 mg, 1,41 mmol) em MeOH (5mL) foi adicionado NaBH₄ (214 mg, 5,67 mmols) sob nitrogênio, a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, água (2 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 317c (50 mg, 28%) como um sólido branco que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Procedimento para a preparação de composto 317d

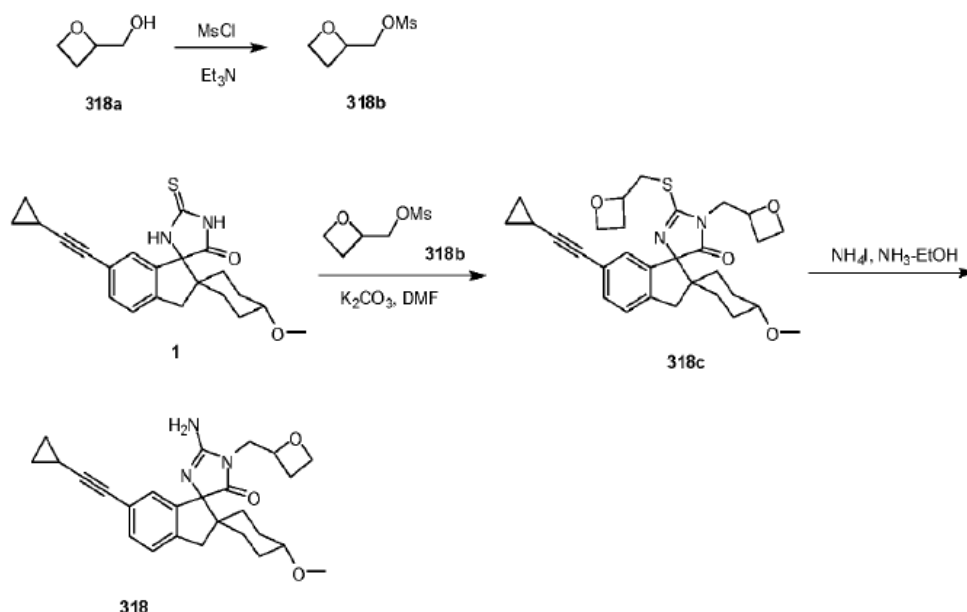
[001147] A uma solução de composto 317c (50 mg, 0,44 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado SOCl₂ (58 mg, 0,48 mmol) a 0 °C. Após adição, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com NaHCO₃ (5 mL), extraída com CH₂Cl₂ (5 mL x 3), lavada com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 317d (46 mg, 80%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 317e

[001148] A uma solução de composto 1 (20 mg, 0,052 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol) e composto 317d (27,6 mg, 0,21 mmol), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi extraído com EA (10 mL x 3), lavado com salmoura (30 mL), secado sobre Na_2SO_4 , concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 1: 1 para fornecer o composto 317e (10 mg, 33%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,153 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 317

[001149] Uma solução de composto 317e (10 mg, 0,017 mmol), NH_4I (25 mg, 0,17 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) foi aquecido a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e por HPLC preparativa para fornecer o composto 317 (3,0 mg, 37%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,004 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0, Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,91-3,88 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,50-1,32 (m, 3H), 1,30-1,12 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,71-0,60 (m, 2H).

Exemplo 267. Síntese de Composto 318Procedimento para a preparação de composto 318b

[001150] A uma solução de composto 318a (200 mg, 2,27 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado MsCl (286 mg, 2,50 mmols) e Et₃N (689 mg, 6,81 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Em seguida, H₂O (20 mL) foi adicionado e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 318b como um óleo amarelo (160 mg, 42%), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

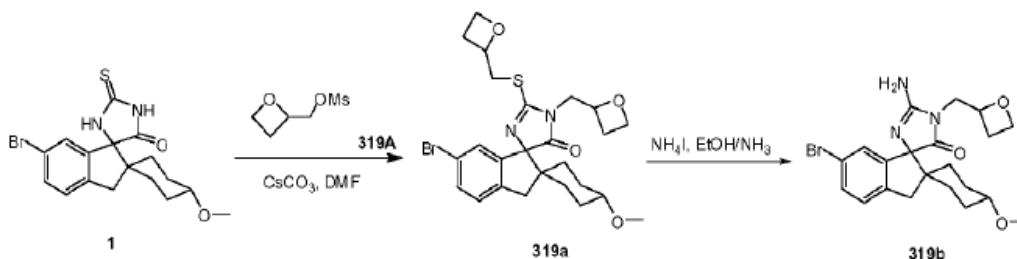
Procedimento para a preparação de composto 318

[001151] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (200 mg, 0,53 mmol) foi alquilado com o composto 318b (262 mg, 1,29 mmol) na presença de Cs₂CO₃ (511 mg, 1,59 mmol) para fornecer o composto 318c (200 mg, 73%) como um sólido branco.

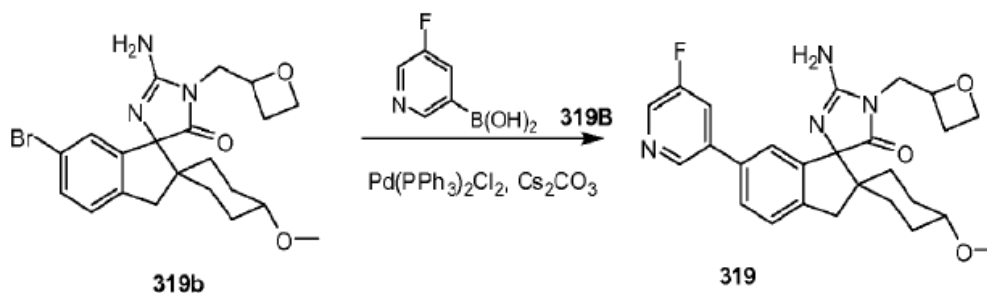
[001152] O composto 318c (200 mg, 0,38 mmol) foi em seguida convertido no composto 318 (50 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,959 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 434 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,23 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,33

(m, 5H), 1,22 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).

Exemplo 268. Síntese de Composto 319



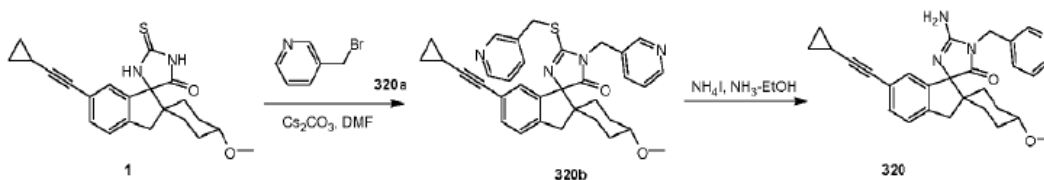
[001153] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (150 mg, 0,38 mmol) foi alquilado com o composto 319A (190 mg, 1,14 mmol) para fornecer o composto 319a (151 mg, 74%) como um sólido branco. Composto 319a (100 mg, 0,18 mmol) foi reagido com NH_4I (217 mg, 1,49 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (3 mL, 0,5 N) para fornecer o composto 319b (50 mg, 59%) como um sólido branco.



[001154] O composto 319b (20 mg, 0,04 mmol) em um frasco de 10 mL sob N_2 foi tratado sequencialmente com o composto 319B (12,6 mg, 0,08 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0,06 mL, 0,12 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg). A mistura foi aquecida a 120 °C a N_2 sob micro-ondas durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e HPLC (TFA buffer) para fornecer o composto 319 (3,0 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,930 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,57 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,46 (m,

1H), 3,92 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,39 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F): δ -128,25.

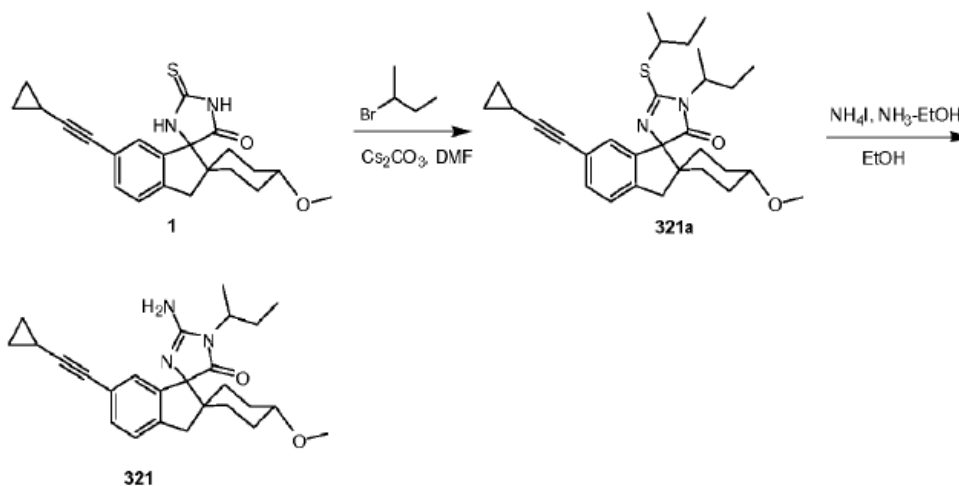
Exemplo 269. Síntese de Composto 320



[001155] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,076 mmol) foi dialquilado com o composto 320a (79,8 mg, 0,315 mmol) para fornecer o composto 320b (20 mg, 45%) como um sólido amarelo. LC-MS t_R = 1,003 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 563,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001156] Composto 320b (20mg, 0,035 mmol) foi em seguida convertido no composto 320 (2,0 mg, 13%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,918 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,50-8,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85-7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,01-6,80 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,41-1,20 (m, 4H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H).

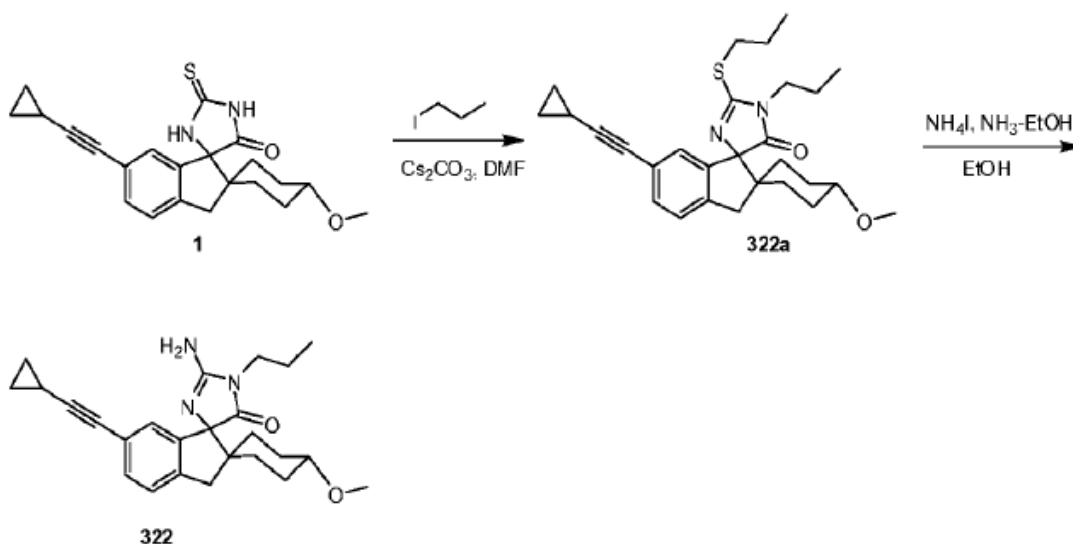
Exemplo 270. Síntese de Composto 321



[001157] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,079 mmol) foi dialquilado com 2-bromo-butano (60 mg, 0,44 mmol) em DMF (2 mL) para fornecer o composto 321a (38 mg, 97%) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: t_R = 2,002 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 493 $[M+H]^+$.

[001158] O composto 321a (38 mg, 0,077 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e NH_3-EtOH (2 mL) para fornecer o composto 321 (3,7 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,621 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 420 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,13 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,15-1,45 (m, 8H), 0,82 (m, 5H), 0,61 (m, 2H).

Exemplo 271. Síntese de Composto 322

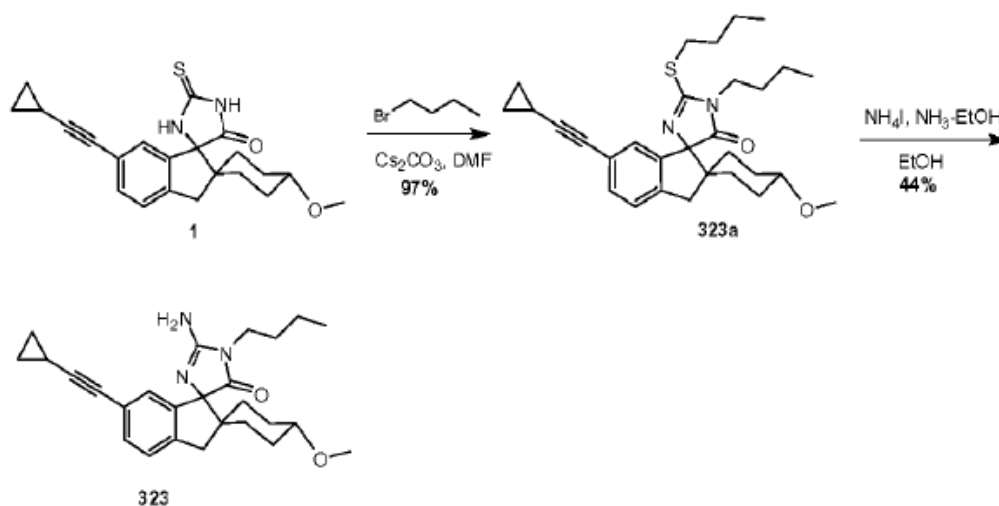


[001159] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,079 mmol) foi dialquilado para fornecer o composto 322a (33 mg, 89%) como um sólido amarelo pálido, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: t_R = 1,862 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 465 $[M+H]^+$.

[001160] O composto 322a (33 mg, 0,071 mmol) foi em seguida con-

vertido no composto 322 (14,3 mg, 50%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,561 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 406 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,26 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,25-1,50 (m, 5H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

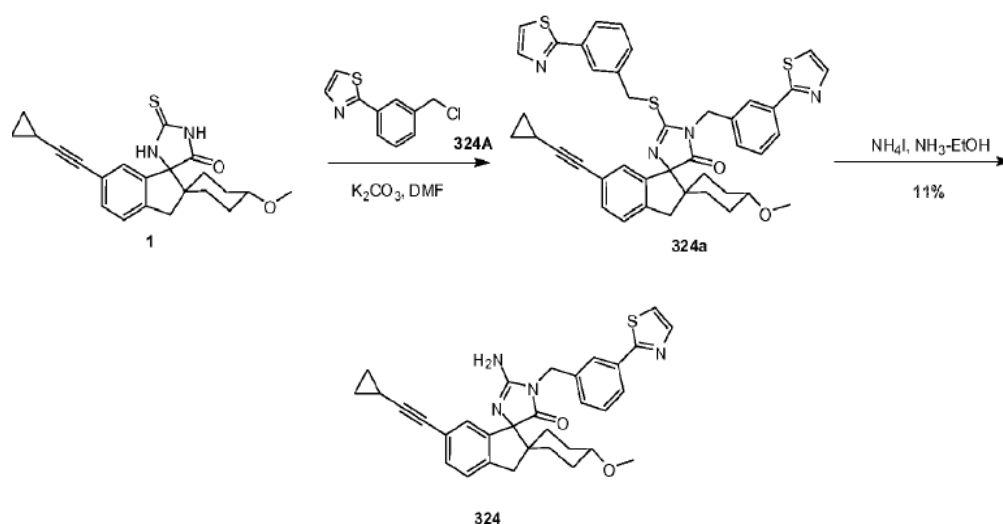
Exemplo 272. Síntese de Composto 323



[001161] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,079 mmol) foi dialquilado para fornecer o composto 323a (38 mg, 97%) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: t_R = 2,010 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 493 $[M+H]^+$.

[001162] O composto 323a (38 mg, 0,077 mmol) foi convertido no composto 323 (14,3 mg, 44%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,620 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 420 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,16 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,25-1,40 (m, 7H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

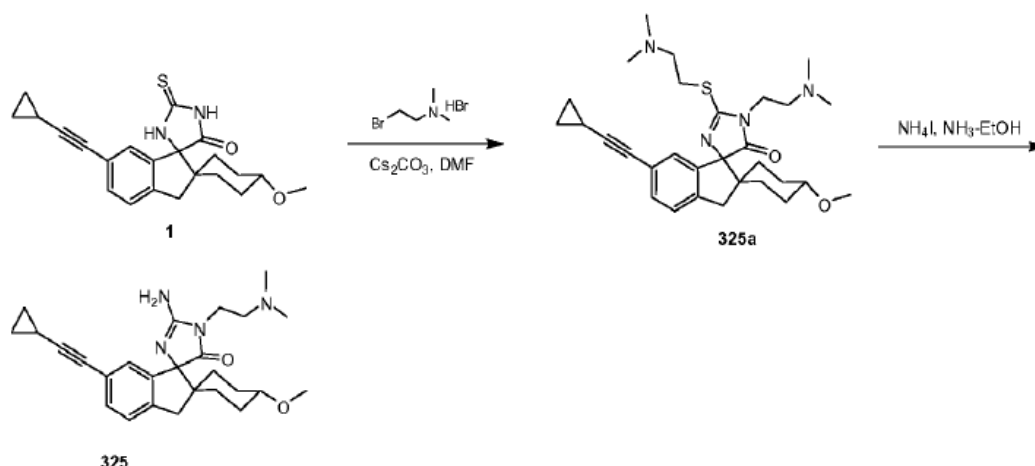
Exemplo 273. Síntese de Composto 324



[001163] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,080 mmol) foi dialquilado com o composto 324A (35 mg, 0,17 mmol) na presença de K_2CO_3 (54 mg, 0,40 mmol), para fornecer o composto 324a (42 mg, 74%) como um sólido branco.

[001164] O composto 324a (42 mg, 0,058 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (84 mg, 0,58 mmol) em NH_3-EtOH (2,5 mL) para fornecer o composto 324 (3,3 mg, 11%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,127 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 537,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,94 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,47 (m, 5H), 1,32 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,072 (m, 2H).

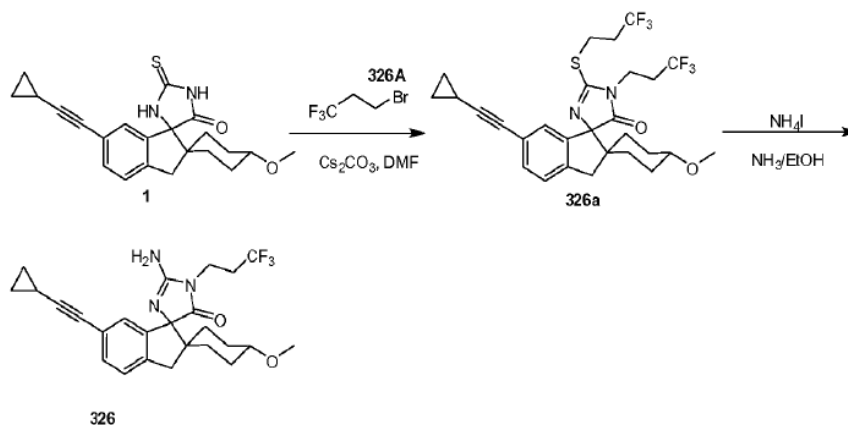
Exemplo 274. Síntese de Composto 325



[001165] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (0,030 g, 0,079 mmol) foi dialquilado com sal de bromidra-to de (2-bromo-etil)-dimetil-amina (0,25 g, 1,07 mmol) para fornecer o composto 325a (15 mg, 10%) como um óleo amarelo.

[001166] O composto 325a (15 mg, 0,029 mmol) foi em seguida rea-gido com NH_4I (50 mg, 0,35 mmol) e $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (1 mL) para fornecer o composto 325 (5,0 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,275 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,18 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,15-1,40 (m, 5H), 0,80 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Exemplo 275. Síntese de Composto 326

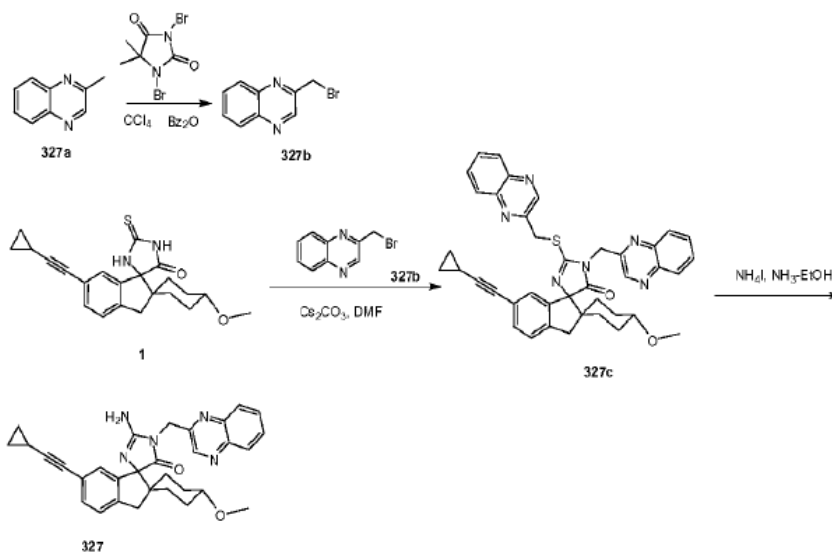


[001167] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (50 mg, 0,13 mmol) foi o composto dialquilado 326A (70 mg, 0,13 mmol) para fornecer o composto 326a (34 mg, 45%) como um sólido branco.

[001168] O composto 326a (54 mg, 0,09 mmol) foi em seguida reagi-do com NH_4I (137 mg, 0,94 mmol) em NH_3/EtOH (2,5 mL) para forne-cer o composto 326 (3,3 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,061 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,37 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,01 (m, 2H),

3,37 (s, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,42 (m, 6H), 0,89 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -77,05, -66,31.

Exemplo 276. Síntese de Composto 327



Procedimento para a preparação de composto 9

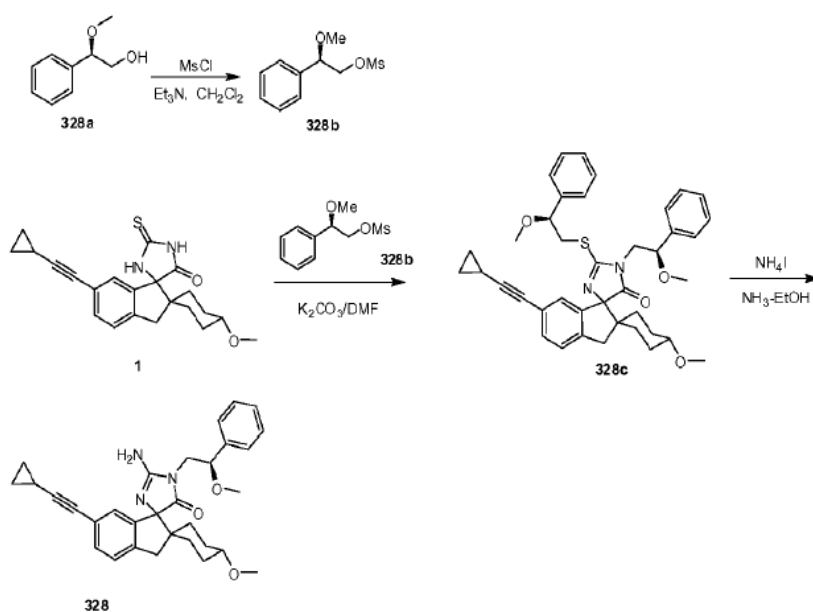
[001169] A uma solução de composto 327a (500 mg, 3,47 mmols) em CCl_4 anidro (10 mL) foi adicionado 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (694 mg, 2,42 mmols) e Bz_2O (92 mg, 0,38 mmol). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada por meio de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 327b (50 mg, 6%) como um líquido amarelo, ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 327

[001170] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,076 mmol) foi dialquilado com 2-(bromometil)quinoxalina (327b) para fornecer o composto 327c (20 mg, 38%) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 1,418 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 665,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001171] O composto 327c (20 mg, 0,03 mmol) foi em seguida convertido no composto 327 (2,20 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,935 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 506,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,85-8,80 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,45-7,41 (s, 1H), 7,29-7,25 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40-5,30 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,40-5,30 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,05-2,95 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,30-1,10 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 2H).

Exemplo 277. Síntese de Composto 328



Procedimento para a preparação de composto 328b

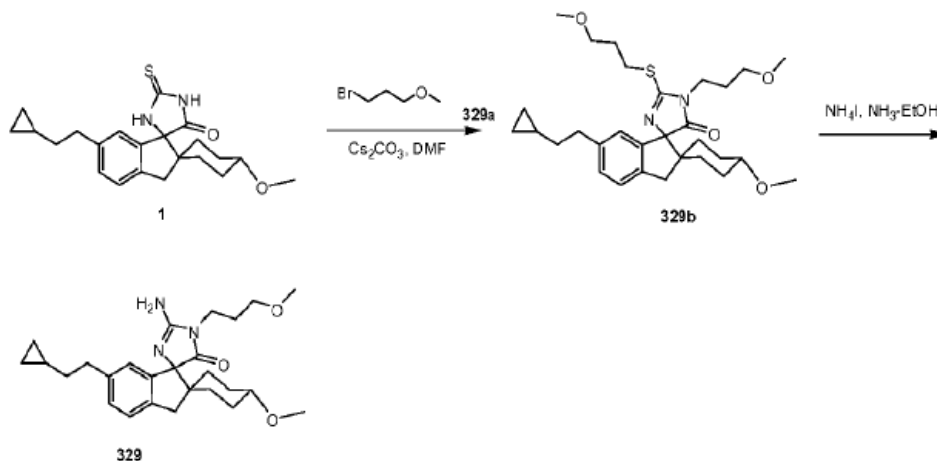
[001172] A uma solução de composto 328a (200 mg, 1,32 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado MsCl (226 mg, 1,97 mmol) e Et₃N (266 mg, 2,63 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Em seguida H₂O (20 mL) foi adicionado e extraído com EtOAc (3 x 20 mL), a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 328b (350 mg, bruto) como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 328

[001173] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (60 mg, 0,16 mmol) foi dialquilado com o composto 328b (181 mg, 0,79 mmol), para fornecer o composto 328c (100 mg, 98%).

[001174] O composto 328c (125 mg, 0,19 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (280 mg, 1,93 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (3 mL) para fornecer o composto 328 (15,0 mg, 16%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,128 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,40 (m, 6H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,90 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

Exemplo 278. Síntese de Composto 329

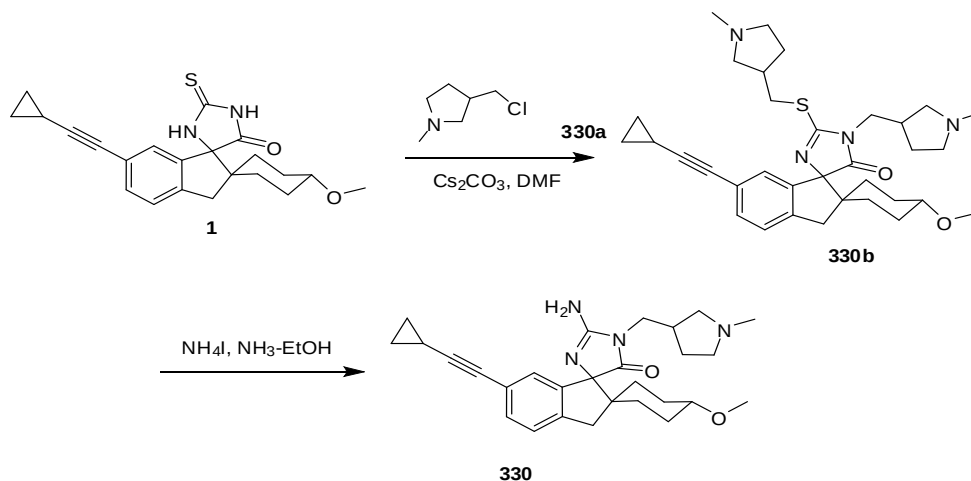


[001175] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com 1-bromo-3-metóxi-propano (329a) (35 mg, 0,23 mmol) para fornecer o composto 329b (25 mg, 61%) como um sólido branco.

[001176] O composto 329b (25 mg, 0,048 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL) para fornecer o composto 329 (18,3 mg, 87%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,604 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H),

3,33 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,09 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,25-1,50 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

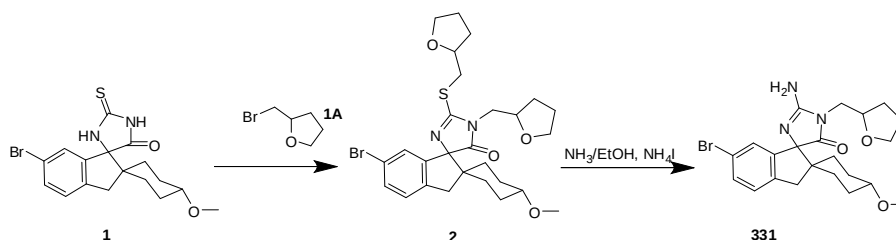
Exemplo 279. Síntese de Composto 330



[001177] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com 3-clorometil-1-metil-pirrolidina (330a) (52 mg, 0,39 mmol) para fornecer o composto 330b (40 mg, 53%) como um óleo pegajoso amarelo pálido. LC-MS: $t_R = 1,166$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 575 $[M+H]^+$.

[001178] O composto 330b (40 mg, 0,070 mmol) foi em seguida convertido no composto 330 (10,0 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,298$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 461 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,21 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,07 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,75-2,10 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,25-1,50 (m, 5H), 0,85-1,05 (m, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 280. Síntese de Composto 331

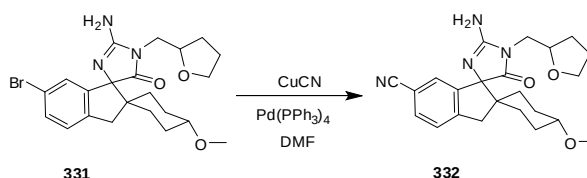


[001179] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o

composto 1 (100 mg, 0,25 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (166 mg, 1,02 mmol) para fornecer o composto 2 (100 mg, 70%).

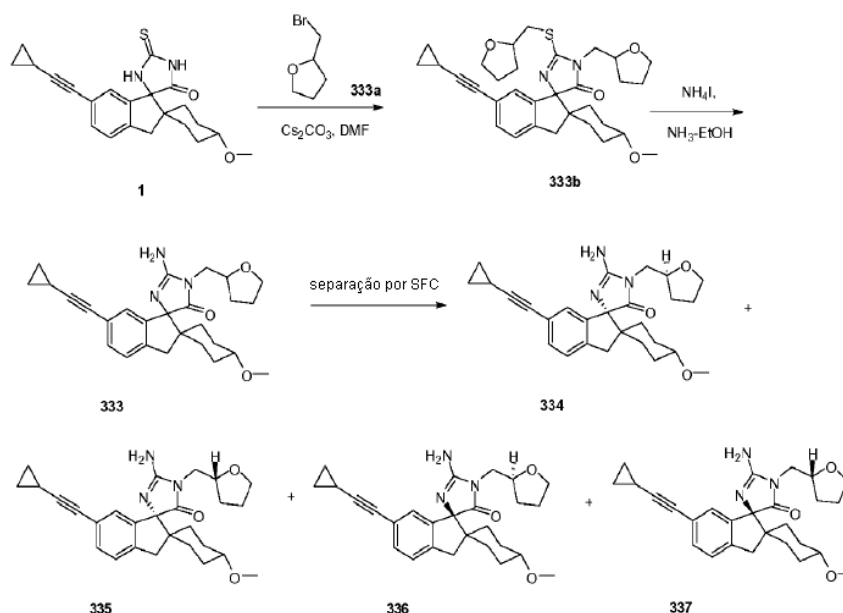
[001180] O composto 2 (100 mg, 0,18 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (257,5 mg, 1,78 mmol) em NH_3/EtOH (5,0 N, 2mL) para fornecer o composto 331 (25,1 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 0,953$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,11-1,86 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,32 (m, 1H).

Exemplo 281. Síntese de Composto 332



[001181] A uma solução de composto 331 (25 mg, 0,054 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado CuCN (10 mg, 0,108 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida a 180°C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. À mistura reacional foi adicionado água (20 mL) e extraída com EtOAc (30 mL), as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e purificadas por HPLC (0,1% TFA como tampão) para fornecer o composto 332 (5,7 mg, 41%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 0,892$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,11-1,86 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,32 (m, 1H).

Exemplo 282. Síntese de compostos 333, 334, 335, 336 e 337



[001182] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto **1** (130 mg, 0,34 mmol) foi alquilado com o composto **333a** (225,7 mg, 1,36 mmol) para fornecer o composto **333b** (77 mg, 41%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,408$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 549,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001183] O composto **333b** (20 mg, 0,036 mmol) foi reagido com NH_4I (52,3 mg, 0,36 mmol) em NH_3/EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto **333** (2,00 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,162$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 448,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,09-2,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95-0,82 (m, 2H), 0,82-0,62 (m, 2H).

[001184] Outra porção de composto **333b** (70 mg, 0,127 mmol) foi reagida com NH_4I (183,3 mg, 1,27 mmol) em NH_3/EtOH e purificada por SFC preparativa para fornecer o composto **334** (3,20 mg, 6%) LC-MS $t_R = 1,060$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 448,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R = 6,22$ min em 15 minutos de cromatografia, ee

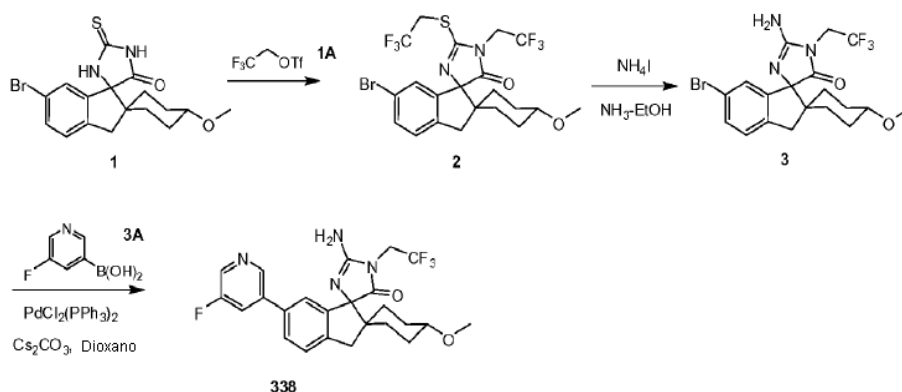
= 86%. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,11-3,92 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,09-3,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,20-1,85 (m, 6H), 1,72-1,51 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 5H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 2H), 0,82-0,61 (m, 2H).

[001185] & composto 335 (3,50 mg, 6%) LC-MS $t_R = 1,022$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 448,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: $t_R = 6,49$ min em 15 minutos de cromatografia, ee = 98%, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,91-3,71 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,00-2,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,01-1,70 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 5H), 0,80-0,71 (m, 2H), 0,70-0,51 (m, 2H).

[001186] & composto 336 (2,50 mg, 4%) LC-MS $t_R = 1,053$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 448,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R = 6,95$ min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,08-2,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,02-1,71 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 5H), 1,30-1,10 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,71-0,52 (m, 2H).

[001187] & composto 337 (2,80 mg, 5%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,054$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 448,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R = 7,44$ min em 15 minutos de cromatografia, ee = 92%, ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,10-3,91 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,08-2,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,10-1,71 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 5H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,72-0,62 (m, 2H).

Exemplo 283. Síntese de Composto 338



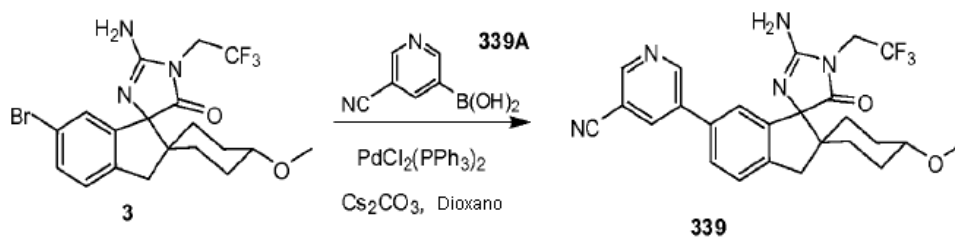
[001188] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (40 mg, 0,10 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (47 mg, 0,2 mmol) para fornecer o composto 2 (43 mg, 76%) como um sólido branco.

[001189] O composto 2 (43 mg, 0,08 mmol) foi reagido com NH_4I (112 mg, 0,77 mmol) em NH_3/EtOH (2,5 mL) para fornecer o composto 3 (13 mg, 37%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de 338

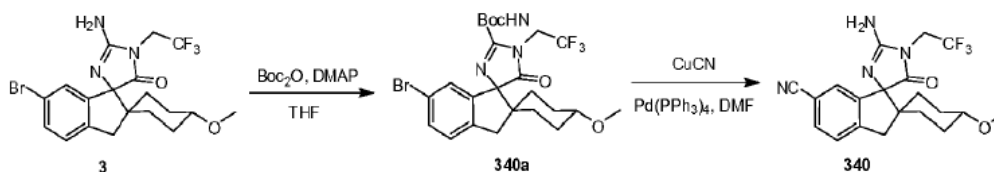
[001190] Uma suspensão de composto 3 (13 mg, 0,03 mmol), composto 3A (6 mg, 0,04 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mg) e Cs_2CO_3 (0,2 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (0,72 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de ácido para fornecer o composto 338 (3,0 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,841 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,47 (m, 5H), ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -73,34, -77,21, -128,26.

Exemplo 284. Síntese de Composto



[001191] Uma suspensão de composto 3 descrita no exemplo 283 (30 mg, 0,07 mmol), composto 339A (15 mg, 0,10 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg) e Cs_2CO_3 (0,5 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (1,7 mL) foi aquecida sob 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de ácido para fornecer o composto 339 (7,4 mg, 23%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 2,686 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 484,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65(s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,38(m, 3H), 3,33(m, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,48 (m, 5H), ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -77,14, -71,99.

Exemplo 285. Síntese de Composto 340



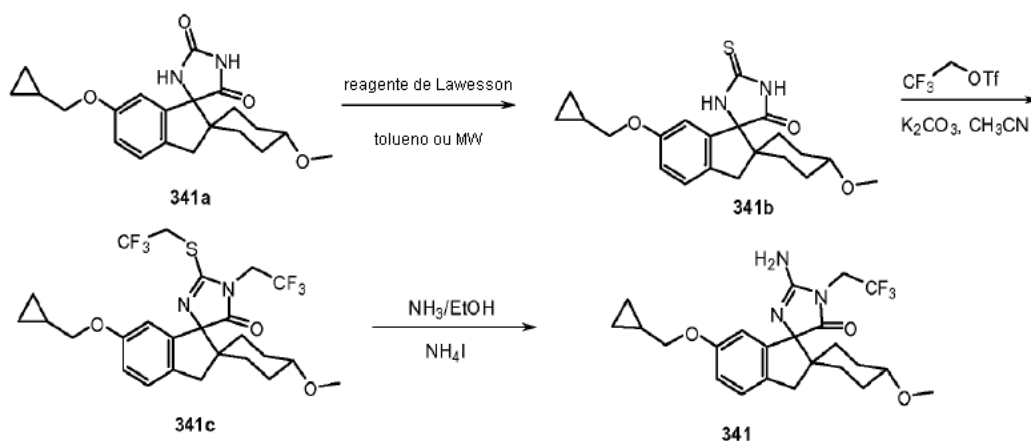
Procedimento para a preparação de composto 340a

[001192] Uma mistura de composto 3 descrita no exemplo 283 (15 mg, 0,033 mmol, bruto), Boc_2O (14 mg, 0,066 mmol) e DMAP (0,008 g, 0,066 mmol) em THF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação para produzir o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo : acetato de etila = 3: 1 para produzir o composto 340a (17 mg, 71%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,609 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 504, 506 $[\text{M}-56]^+$

Procedimento para a preparação de composto 340

[001193] Um tubo selado foi carregado com o composto 340a (17 mg, 0,03 mmol), CuCN (30 mg, 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 0,0017 mmol) e DMF (1 mL) em ciclo sob nitrogênio. O tubo foi aquecido a 180 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1,5 h. Acetato de etila (10 mL) e metanol (1 mL) foram adicionados com agitação, e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com acetato de etila (10 mL). O filtrado e lavagens foram combinados e lavados com salmoura (10 mL x 2), secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 340 puro (6,2 mg, 51%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,527 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 407, [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6, Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 3H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ -71,96

Exemplo 286. Síntese de Composto 341



Procedimento para a preparação de Composto 341b

[001194] A uma solução de composto 341a (80 mg, 0,21 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (84,8 mg, 0,21 mmol) sob N₂, a mistura foi agitada a 110 °C durante 3 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que

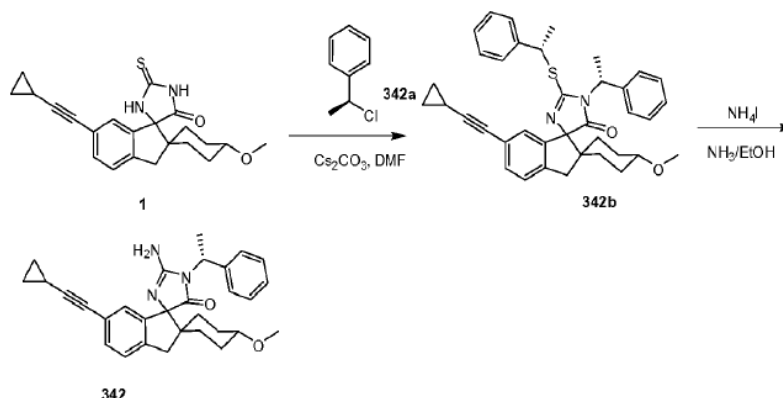
foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 341b (50 mg, 60%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,258 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 387,2(M+H)⁺.

Procedimento para a preparação de Composto 341c

[001195] A uma solução de composto 341b (20 mg, 0,05 mmol) em CH₃CN (2 mL) foi adicionado K₂CO₃ (27,6 mg, 0,20 mmol). Após agitar durante 5 minutos, o composto 341b (48 mg, 0,20 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 4 horas. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 341c (20 mg, 70%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,622 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 551,2 (M+H)⁺.

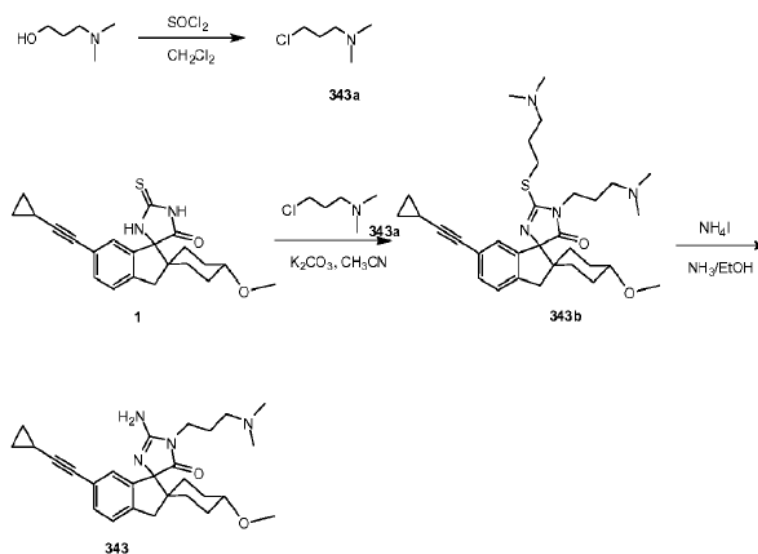
Procedimento para a preparação de composto 341

[001196] Uma solução de composto 341c (20 mg, 0,036 mmol), NH₄I (50 mg, 0,36 mmol) em NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e HPLC preparativa para fornecer o composto 341 (2,0 mg, 20%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,968 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 452,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,05-2,97 (s, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 3H), 0,7-0,50 (m, 2H), 0,40-0,20 (m, 2H), ¹⁹F RMN (CD₃OD): δ : -66,52

Exemplo 287. Síntese de Composto 342

[001197] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (40 mg, 0,10 mmol) foi dialquilado com (S)-(1-cloroetil)benzeno (342a) para fornecer o composto 342b (15 mg, 24%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,812$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 589,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001198] Composto 342b (15 mg, 0,025 mmol) foi em seguida convertido no composto 342 (2,00 mg, 16%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 0,988$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 468,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,48-6,95 (m, 8H), 5,38-5,32 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,60-1,20 (m, 5H), 1,20-0,9 (m, 3H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H).

Exemplo 288. Síntese de Composto 343

Procedimento para a preparação de composto 20

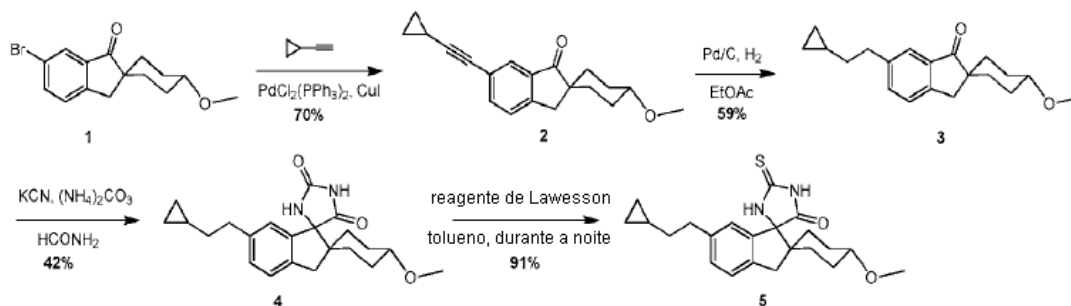
[001199] A uma solução de 3-dimetilamino-propan-1-ol (1,0 g, 9,7 mmols) em CH₂Cl₂ anidro (10 mL) foi adicionado SOCl₂ (1,26 g, 10,6 mmols) a 0 °C sob N₂. Após adição, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto 343a (0,94 g, 80%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação, ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,84-3,5 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,0-2,60 (d, J = 5,1 Hz, 6H), 2,50-2,20 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 343

[001200] De acordo com uma síntese similar de composto 317, o composto 1 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 343a (38 mg, 0,32 mmol) para fornecer o composto 343b (0,021 g, 50%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,782 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 551,4 [M+H]⁺.

[001201] O composto 343b (20 mg, 0,036 mmol) foi em seguida reagido com NH₄I (52,1 mg, 0,36 mmol) e NH₃-EtOH (2 mL) para fornecer o composto 343 (2,50 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,863 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 449,3 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,27 (s, 2H), 6,90-6,80 (s, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,09-2,91 (d, 15,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,40-2,30 (s, 3H), 2,30-2,20 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 2H).

Exemplo I-6 - Síntese de intermediário de tioidantoína



Procedimento para a preparação de composto 2

[001202] Um frasco equipado com um condensador e um balão de nitrogênio foi carregado com o composto 1 (7,5 g, 24,3 mmols), Et₂NH (20 mL), Et₃N (100 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,0 g, 1,5 mmol), CuI (0,29 g, 1,5 mmol) e Ciclopropano de etinila (15 mL) em ciclo sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante a noite. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação em vácuo. Ao resíduo foi adicionado acetato de etila (150 mL), e em seguida a mistura foi filtrada através de uma almofada de sílica-gel e lavada com acetato de etila (50 mL x 2). Os filtrados orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 mL x 2), secadas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (100: 1 a 10: 1) para fornecer o composto 2 (5,0 g, 70%) como um sólido vermelho-marrom. ¹H RMN: (CDCl₃ 300 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 5H), 0,75-0,95 (m, 4H).

Procedimento para a preparação de composto 3

[001203] Uma mistura de composto 2 (4,0 g, 13,6 mmols), Pd/C (1,0 g), acetato de etila (200 mL) e MeOH (20 mL) foi agitada em temperatura sob atmosfera de hidrogênio de 1 atm durante 24 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (100 mL x 2). O filtrado foi concentrado por evaporação em vácuo. O resíduo foi purificado por

HPLC preparativa para fornecer o composto 3 (2,4 g, 59%) como um óleo amarelo pálido. LC-MS: t_R = 2,371 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 299 $[M+H]^+$. ^1H RMN: ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1. 75 (m, 2H), 1,25-1,55 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 4

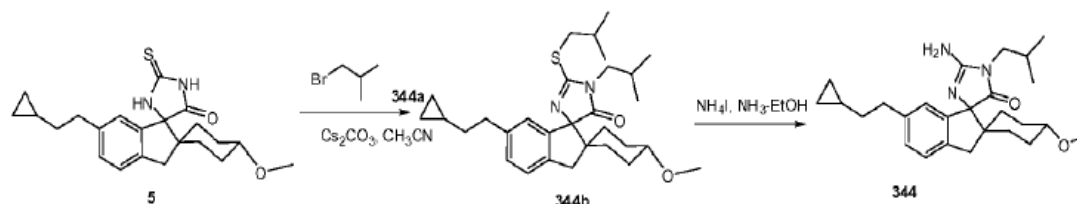
[001204] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 3 (2,1 g, 7,0 mmols), $(NH_4)_2CO_3$ (4,0 g, 41,7 mmols), formamida (60 mL) e KCN (1,2 g, 18,5 mmols), cuidadosamente. A mistura foi aquecida a 120-130 °C durante 72 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi vertida em água gelada (300 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (continha 20% iso-propanol) (200 mL x 3), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL x 3). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto como um óleo amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto puro 4 (1,1 g, 42%) como um óleo amarelo pálido. LC-MS: t_R = 1,747 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 369 $[M+H]^+$. ^1H RMN: ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,45, (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (d, J = 15,2, 1H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90-2,10 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 3H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 5

[001205] Um frasco equipado com um condensador e um balão de nitrogênio foi carregado com uma mistura de composto 4 (1,1 g, 2,98 mmols), reagente de Lawesson (1,3 g, 3,21 mmols) em tolueno anidro (15 mL) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida a 130 °C durante 2 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-

gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (50:1 a 5:1) para fornecer o composto 5 (1,0 g, 91%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,037 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Exemplo 289. Síntese de Composto 344



Procedimento para a preparação de composto 344a

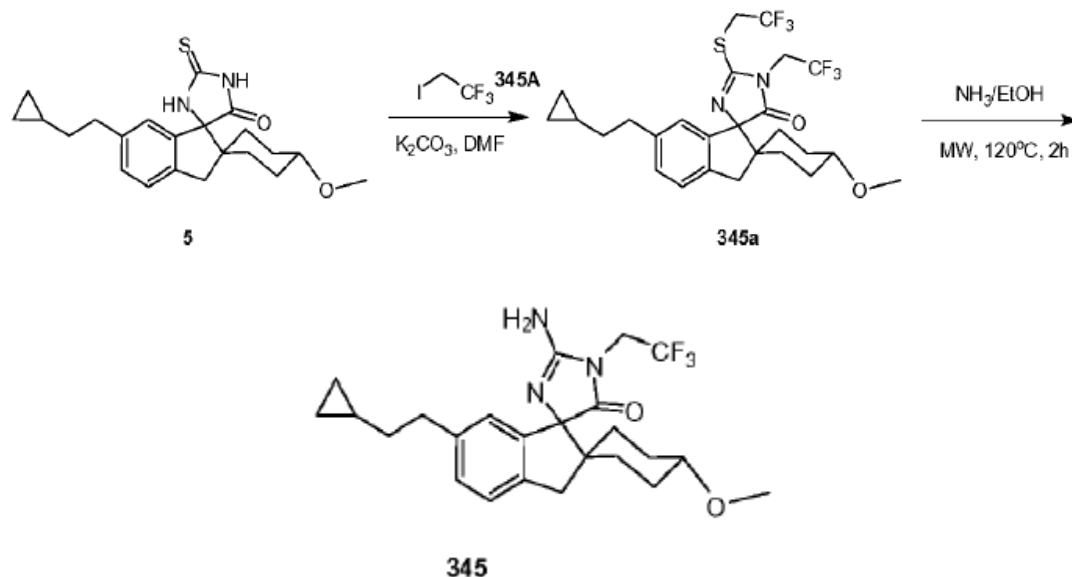
[001206] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 5 descrita no exemplo I-6 (30 mg, 0,078 mmol), DMF (2 mL), Cs_2CO_3 (0,10 g, 0,31 mmol) e 1-bromo-2-metil-propano (50 mg, 0,36 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 2,5 horas. Após resfriamento, H_2O (30 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (4: 1) para fornecer o composto 344b (28 mg, 72%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: t_R = 2,695 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 497 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 344

[001207] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 344b (28 mg, 0,056 mmol), NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (1 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 2 horas. Após resfriamento, acetato de etila (30 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com salmoura (10 mL x 2), secadas sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 344 (10,2 mg, 42%) como um sólido branco; LC-MS: t_R = 4,207 min em 7 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 424 $[M+H]^+$, ^1H RMN: (CD_3OD , 300 MHz):

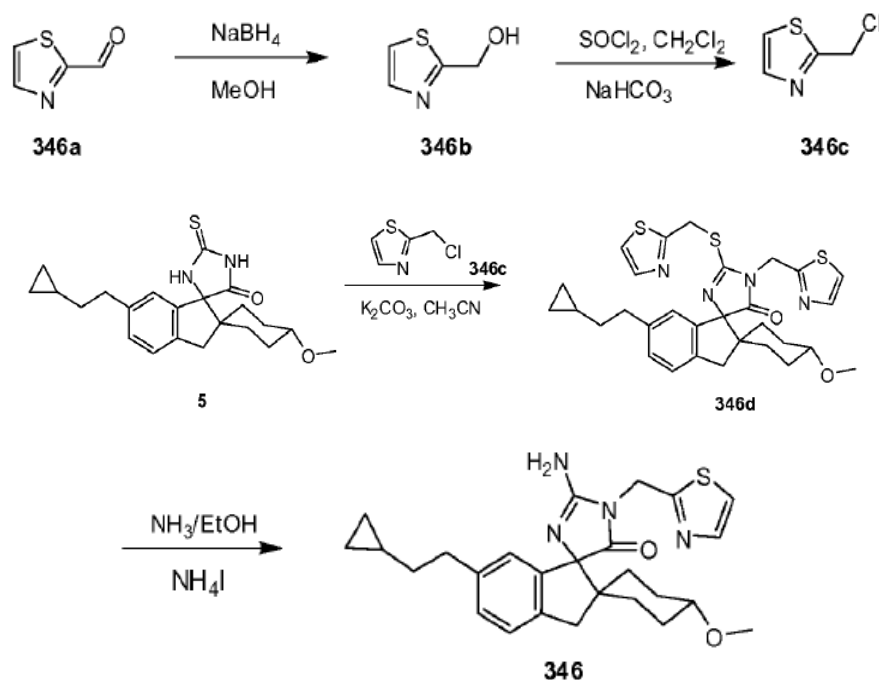
δ 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,02 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,75-2,20 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,25-1,50 (m, 6H), 0,85-1,05 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 290. Síntese de Composto 345



[001208] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 descrito no exemplo I-6 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 345A (109 mg, 0,52 mmol) para fornecer o composto 345a (29 mg, 41%) como um sólido branco.

[001209] O composto 345a (29mg, 0,053mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (77mg, 0,53 mmol) em NH_3 saturado/ $EtOH$ (2 mL) para fornecer o composto 345 (3,20 mg, 13%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,095$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,18-7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09-7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,04-3,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,64-2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 1H), 1,56-1,59 (t, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,35-1,47 (m, 4H), 1,28-1,31 (d, 2H), 0,64-0,68 (m, 1H), 0,38-0,41 (m, 2H), 0,02 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F): δ -71,87.

Exemplo 291. Síntese de Composto 346Procedimento para a preparação de Composto 346b

[001210] A uma solução de composto 346a (300 mg, 2,65 mmols) em MeOH (30 mL) foi adicionado NaBH_4 (0,2 g, 5,26 mmols) a 0°C . Após adição, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi saciada com H_2O (10 mL) e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi extraído com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 346b (200 mg, 66%) como um sólido amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação, ^1H RMN (DMSO-d_6 300 MHz): δ 7,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,82-4,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Procedimento para a preparação de Composto 346c

[001211] A uma solução de composto 346b (70 mg, 0,60 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado SOCl_2 (79,6 mg, 0,66 mmol) a 0°C . Após adição, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com aqueous NaHCO_3 (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (5 mL

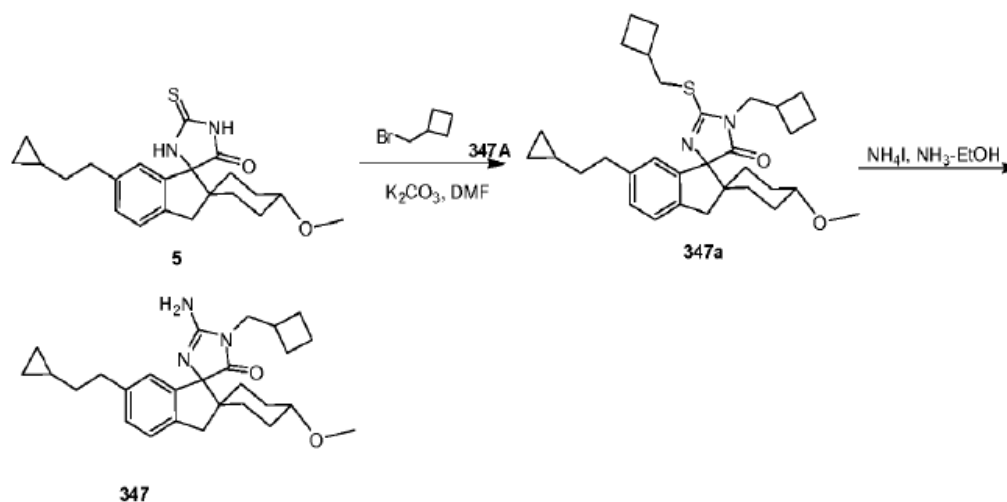
x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 346c (56,9 mg, 70%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 346

[001212] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (20 mg, 0,05 mmol) foi alquilado com o composto 346c (27,6 mg, 0,20 mmol) para fornecer o composto 346d (20 mg, 66%) como um sólido branco. LCMS : $t_R = 1,555$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 579,2$ [M+H]⁺.

[001213] O composto 346d (20 mg, 0,034 mmol) foi em seguida reagido com NH₄I (49,6 mg, 0,34 mmol) em NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 346 (3,00 mg, 19%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,204$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 465,2$ [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,11-3,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 5H), 1,45-1,27 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 1H), 0,40-0,37 (m, 2H), 0,11-0,05 (m, 2H).

Exemplo 292. Síntese de Composto 347

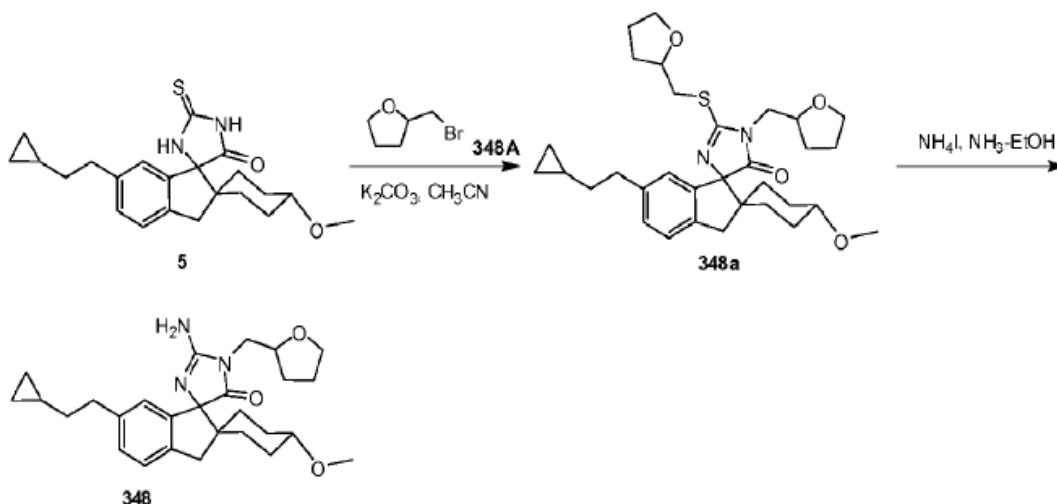


[001214] De acordo com uma síntese similar de composto 344, com-

posto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi alquilado com o composto 347A (77 mg, 0,52 mmol) para produzir o produto bruto 347a (40 mg, 80%), que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem outra purificação.

[001215] Composto 347a (40 mg, 0,076 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (111 mg, 0,76 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (5 mL, 5 N) para fornecer o composto 347 (21 mg, 38%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,146$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 11,4 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 26, 18,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 6H), 1,49 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 293. Síntese de Composto 348

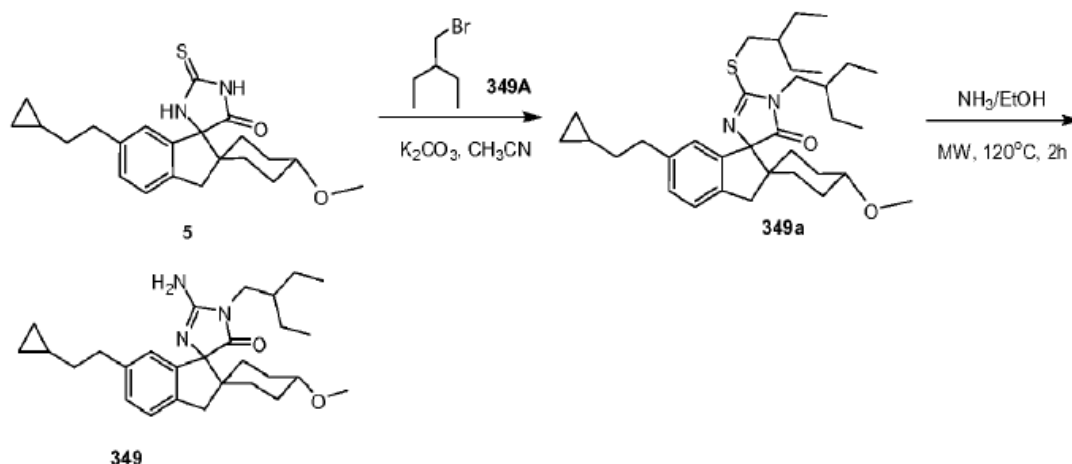


[001216] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi alquilado com o composto 348A (32 mg, 0,20 mmol) para fornecer o composto 348a (22 mg, 51%).

[001217] O composto 348a (22 mg, 0,040 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (58 mg, 0,40 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2,5 mL) para fornecer o composto 348 (2,2 mg, 12%). LC-MS: $t_R = 1,110$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 452,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,10 (m, 1H),

3,02 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,87 (m, 6H), 1,41 (m, 8H), 0,60 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,049 (m, 2H).

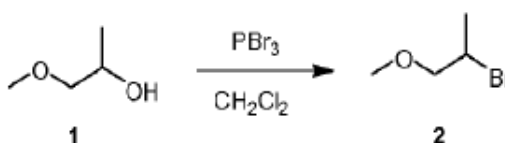
Exemplo 294. Síntese de Composto 349

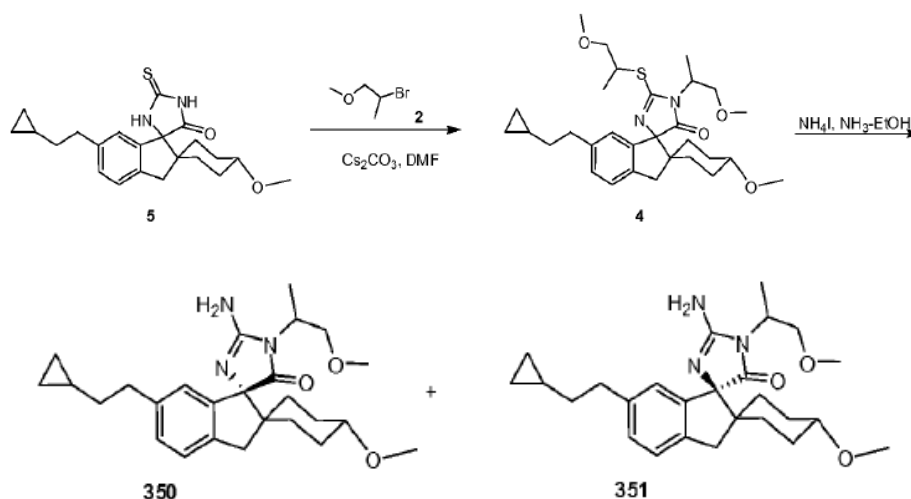


[001218] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi alquilado com o composto 349A (32 mg, 0,20 mmol) para fornecer o composto 349a (44 mg, 44%) como um sólido branco.

[001219] O composto 349a (44 mg, 0,080 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (116 mg, 0,80 mmol) em NH_3-EtOH (2,5 mL) para fornecer o composto 349 (11,8 mg, 33%). LC-MS: $t_R = 1,195$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 452,3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,12 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 11H), 0,93 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 295. Síntese de compostos 350 e 351





Procedimento para a preparação de composto 2

[001220] A uma solução de composto 1 (3,68 g, 0,04 mol) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionado tribrometo de fósforo (5,4 g, 1,9 mL, 0,02 mol). A mistura foi aquecida até o refluxo durante 18 horas. A mistura foi saciada com 5% de NaHCO_3 aquoso, e foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 40 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 2 (3,1 g, 51%) como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

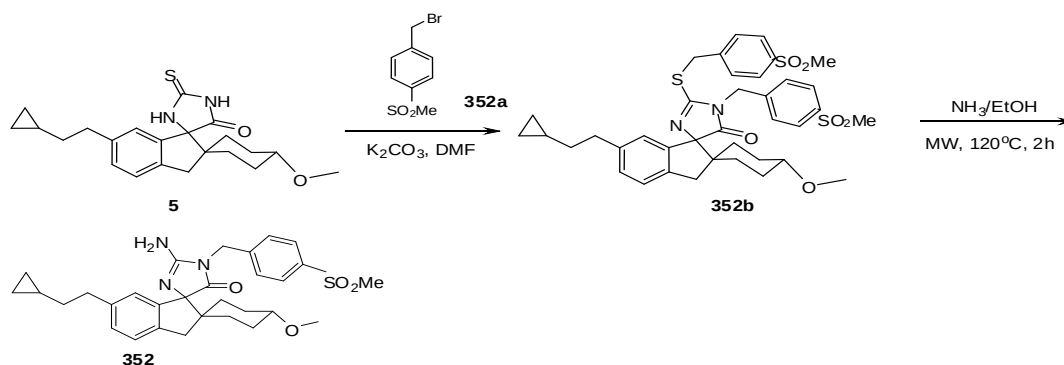
Procedimento para a preparação de compostos 350 e 351

[001221] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (100 mg, 0,26 mmol) foi alquilado com o composto 2 (159 mg, 1,04 mmol) na presença de Cs_2CO_3 (339 mg, 1,04 mmol) para fornecer o composto 4 (73 mg, 53%).

[001222] O composto 4 (79 mg, 0,15 mmol) foi em seguida reagido com NH_4I (217 mg, 1,5 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (2 mL) para fornecer o composto 350 (2,8 mg, 5%) LC-MS $t_R = 1,052$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 440,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,18-7,25 (m, 2H), 6,98-7,02 (d, $J = 7,6$, Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 6H), 3,01-3,12 (m, 4H), 2,68-2,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 3H), 1,32-1,48 (m, 10H), 0,67 (m, 1H), 0,38-0,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,01 (s, 2H).

[001223] e composto 351 (7,8 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,096 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 440,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,20-7,28 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 6,91-7,00 (d, J = 38,4 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,73-3,87 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,30-3,31 (m, 6H), 3,01-3,18 (m, 3H), 2,69-2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 10H), 0,65-0,70 (m, 1H), 0,38-0,42 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

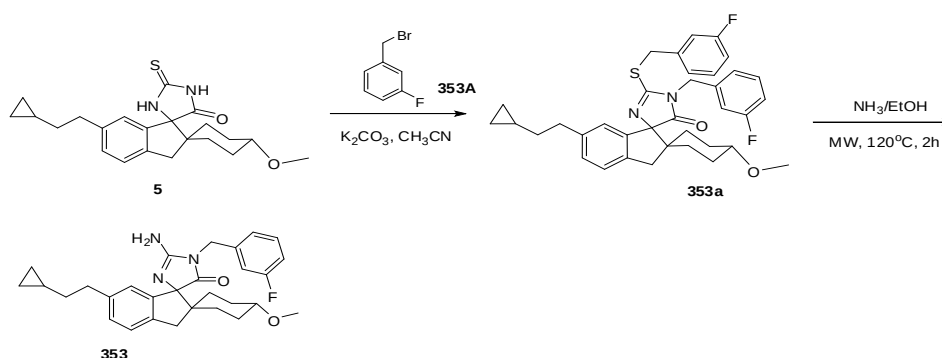
Exemplo 296. Síntese de Composto 352



[001224] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi alquilado com o composto 352a (38,9 mg, 0,156 mmol) para fornecer o composto 352b (30 mg, 53%) como um sólido branco. LCMS : t_R = 1,165 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 415,1 $[M+H]^+$.

[001225] O composto 352b (30 mg, 0,041 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (59 mg, 0,41 mmol) em NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 352 (11,0 mg, 57%) como um sólido branco. LCMSt $_R$ = 1,196 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 536,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,99-7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 6H), 2,71-2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,50-1,20 (m, 7H), 0,71-0,60 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H), 0,10-0,01 (m, 2H).

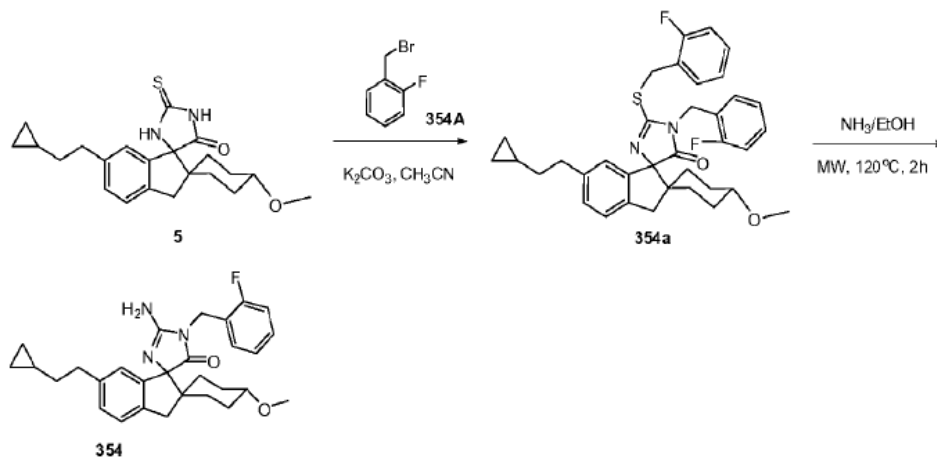
Exemplo 297. Síntese de Composto 353



[001226] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 353A (98 mg, 0,52 mmol) para fornecer o composto 353a (45 mg, 56%) como um sólido branco.

[001227] O composto 353a (45 mg, 0,075 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (109 mg, 0,75 mmol) em uma solução de $NH_3/EtOH$ (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 353 (9,2 mg, 26%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,152 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 476,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,39-7,44 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 3H), 2,68-2,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,81-1,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,41-1,49 (m, 5H), 1,27-1,35 (m, 2H), 0,60-0,68 (m, 1H), 0,37-0,40 (m, 2H), 0,03 (m, 2H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -113,92

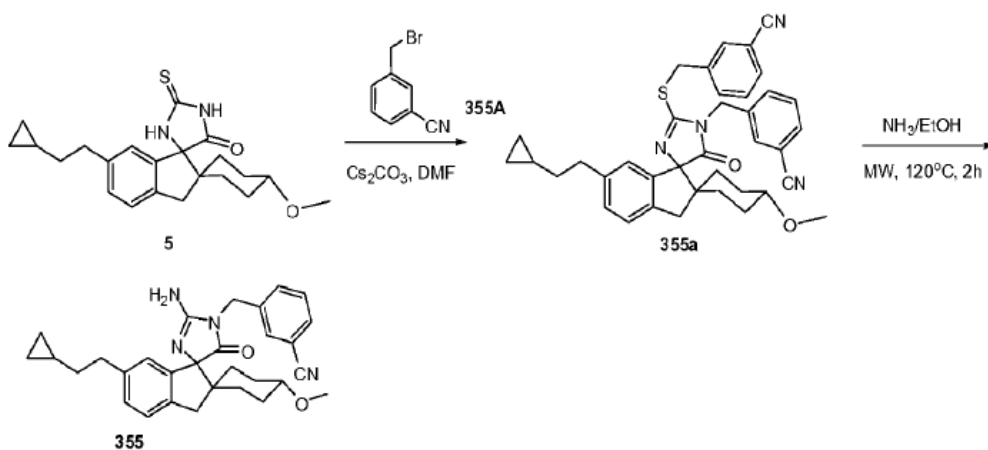
Exemplo 298. Síntese de Composto 354



[001228] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 354A (98 mg, 0,52 mmol) para fornecer o composto 354a (45 mg, 58%) como um sólido branco.

[001229] O composto 354a (45 mg, 0,075 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (109 mg, 0,75 mmol) em NH_3/EtOH (2 mL, saturado) para fornecer o composto 354 (5,00 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,127$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,40-7,43 (m, 1H), 7,32-7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,00-3,17 (m, 3H), 2,69-2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 5H), 1,23-1,35 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 1H), 0,36-0,43 (m, 2H), 0,02 (m, 2H), ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -118,84

Exemplo 299. Síntese de Composto 355

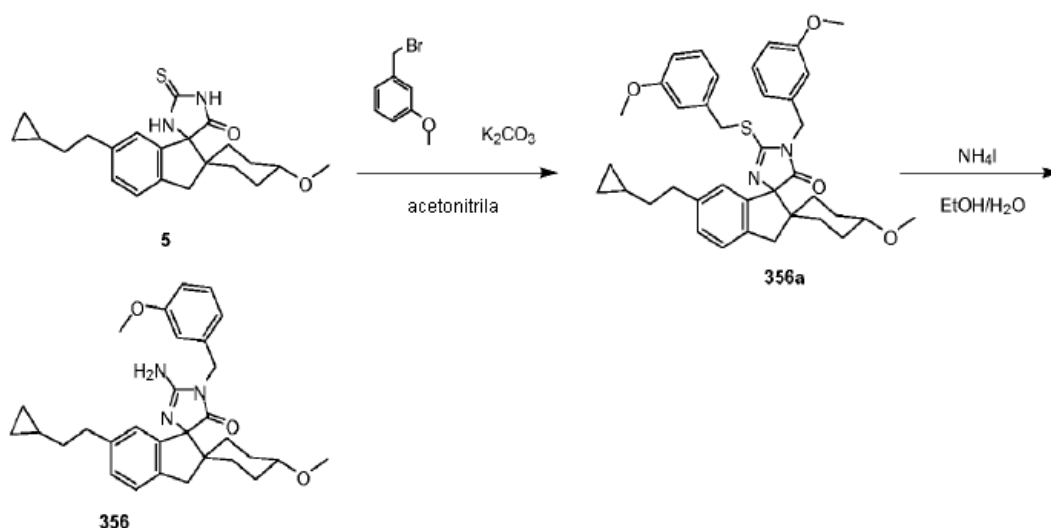


[001230] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 355A (95 mg, 0,52 mmol) para fornecer o composto 355a (45 mg, 56%) como um sólido branco.

[001231] O composto 355a (45 mg, 0,07 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (107 mg, 0,7 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 355 (2,7 mg, 8%) como um sólido

branco. LC-MS t_R = 1,120 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 483,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,73-7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57-7,73 (m, 3H), 7,26-7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-6,99 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 3H), 2,69-2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 4H), 1,28-1,35 (m, 3H), 0,62-0,67 (m, 1H), 0,36-0,39 (m, 2H), -0,01-0,00 (m, 2H).

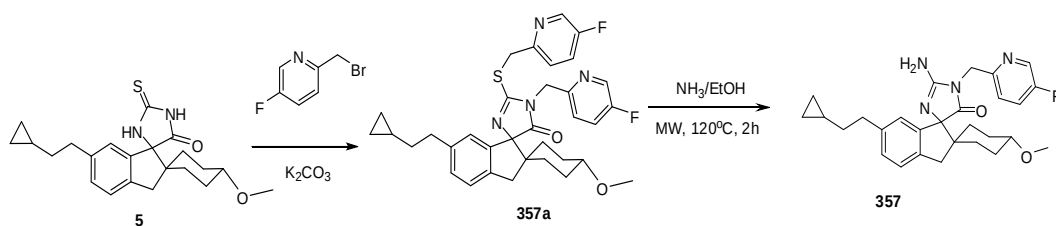
Exemplo 300. Síntese de Composto 356



[001232] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com 1-bromometil-3-metóxi-benzeno (65 mg, 0,326 mmol) para fornecer o composto 356a (30 mg, 38%) como um sólido branco.

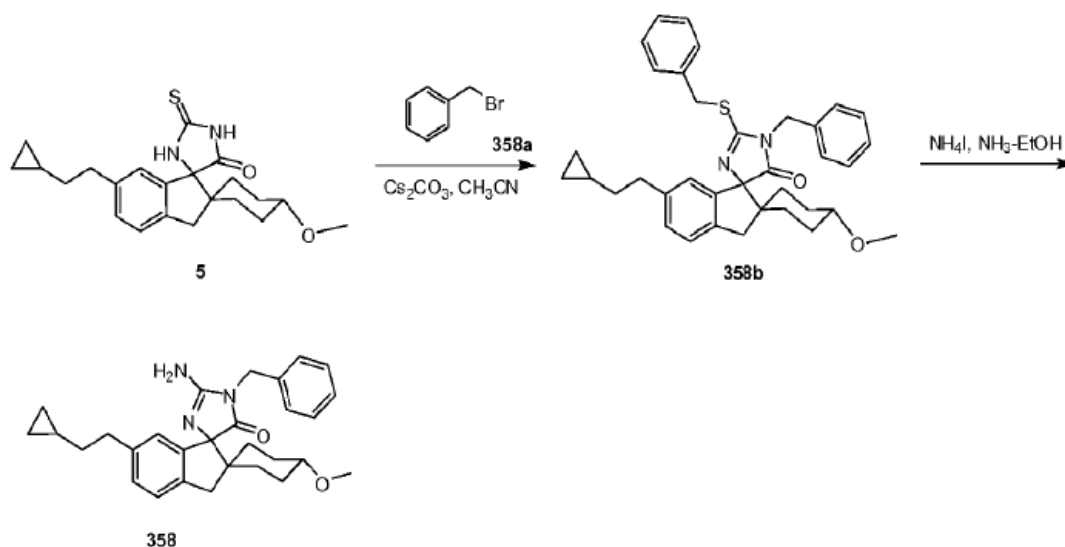
[001233] O composto 356a (30 mg, 0,049 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (77 mg, 0,492 mmol) e NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 356 (8,0 mg, 33%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,257 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 488 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,21 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 4H), 4,60-4,70 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 3,00-3,15 (m, 3H), 1,81-2,02 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,22-1,48 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,01 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

Exemplo 301. Síntese de Composto 357



[001234] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com 2-(bromometil)-5-fluoropiridina para fornecer o composto 357a (20 mg, 0,033 mmol), que foi aquecido com NH_4I (47,6 mg, 0,33 mmol) em NH_3/EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 357 (9,10 mg, 57%) como um sólido branco. LCMS : $t_R = 2,128$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 477,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,41-8,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,60-7,55 (td, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (dd, $J = 4,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10-7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,2-3,10 (m, 1H), 3,09-3,05 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,05-2,95 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,51-1,21 (m, 6H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,50-0,30 (m, 2H), 0,10-0,01 (m, 2H).

Exemplo 302. Síntese de Composto 358

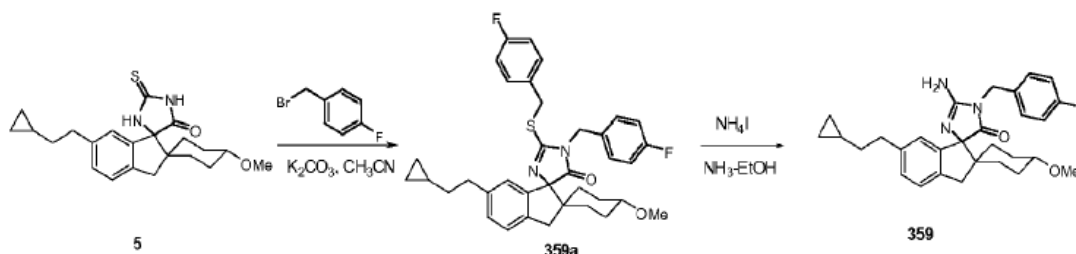


[001235] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com bromometilben-

zeno (50 mg, 0,29 mmol) para fornecer o composto 358b (34 mg, 77%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: t_R = 2,500 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 565 $[M+H]^+$.

[001236] O composto 358b (34 mg, 0,060 mmol) foi aquecido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e NH_3 -EtOH (1 mL) para fornecer o composto 358 (14,4 mg, 59%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 4,202 min em 7 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 458 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,29 (m, 5H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,76 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,13 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 303. Síntese de Composto 359

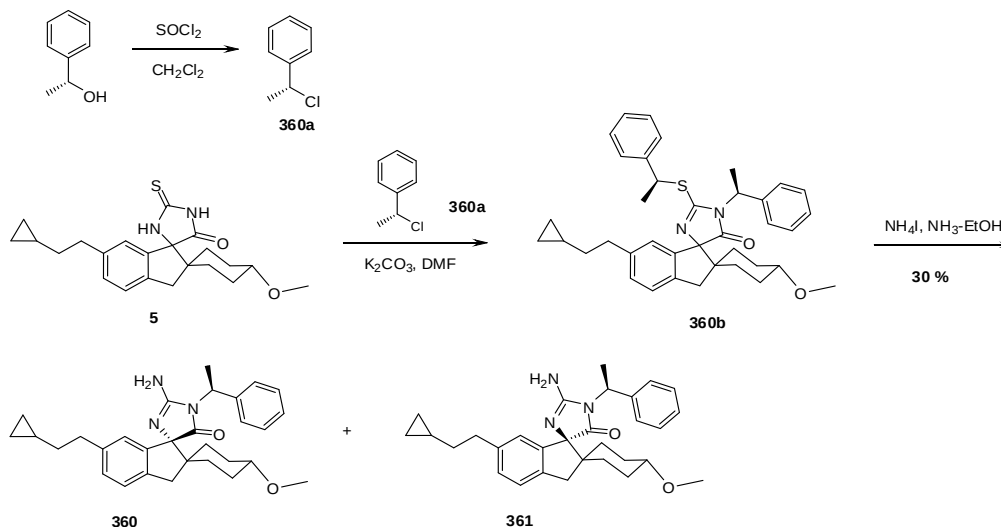


[001237] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi alquilado com 1-bromometil-4-fluoro-benzeno (55 mg, 0,3 mmol) para fornecer o composto 359a (54 mg, 80%) como um sólido branco.

[001238] O composto 359a (50 mg, 0,08 mmol) foi aquecido com NH_4I (60 mg, 0,4 mmol) em uma solução de NH_3 -EtOH (3 mL, 5 N) para fornecer o composto 359 (17 mg, 45%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,92 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 476,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,40 (m, 2H), 7,20-7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15-7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,80-6,85 (s, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 5H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 1H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,05-0,10 (m, 2H). ^{19}F RMN:

(CD₃OD 400 MHz): δ -115,20.

Exemplo 304. Síntese de compostos 360 e 361



Procedimento para a preparação de composto 360a

[001239] A uma solução de 1-fenil-etanol (100 mg, 0,81 mmol) em CH₂Cl₂ anidroso (2 mL) foi adicionado SOCl₂ (107 mg, 0,90 mmol) a 0 °C sob N₂, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto 360a (90 mg, 80%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação, ¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 5,28-5,26 (m, 1H), 1,72-1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Procedimento para a preparação de compostos 360 e 361

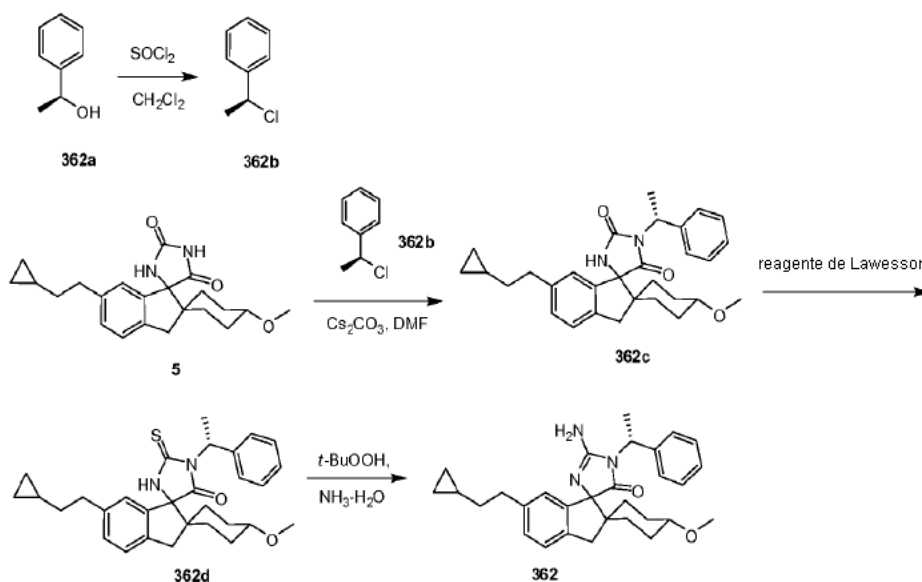
[001240] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (30 mg, 0,077 mmol) foi dialquilado com o composto 360a (21,9 mg, 0,15 mmol) para fornecer o composto 360b (20 mg, 43%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,678 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 593,3 [M+H]⁺.

[001241] O composto 360b (20 mg, 0,033 mmol) foi em seguida aquecido com NH₄I (48,4 mg, 0,33 mmol) em NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) foi aquecido a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi

purificado por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) e HPLC preparativa para fornecer o composto 360 (3,00 mg, 19%), LC-MS: t_R = 2,091 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 472,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,47-7,45 (m, 3H), 7,44-7,28 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,7,10 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,59-5,57 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,14 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,56-1,10 (m, 7H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H), 0,10-0,05 (m, 2H).

[001242] & composto 361 (1,80 mg, 11%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,330 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 472,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,38-7,33 (m, 5H), 7,30-7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,10 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,50-5,40 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,18-3,10 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 3,10-3,00 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 2,71-2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,95-1,90 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,58-1,30 (m, 7H), 0,71-0,61 (m, 1H), 0,50-0,30 (m, 2H), 0,10-0,03 (m, 2H).

Exemplo 305. Síntese de Composto 362



Procedimento para a preparação de composto 362b

[001243] Sintetizado por uma rotina analogamente ao composto 360a descrito no exemplo 304, reação de composto 362a (100 mg, 0,81 mmol) com SOCl_2 forneceu o composto 362b (90 mg, 80%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (DMSO-d_6 400 MHz): δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,34-5,20 (m, 1H), 1,72-1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Procedimento para a preparação de composto 362c

[001244] Sintetizado por uma rotina analogamente ao composto 360b descrito no exemplo 304, o composto de reação 5 (50 mg, 0,14 mmol) e composto 362b forneceram o composto 362c (35 mg, 54%) como um sólido branco após purificação por TLC preparativa em sílica-gel eluído com hexano : EtOAc = 3: 1 a give. LC-MS: $t_R = 1,515$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 473,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 362d

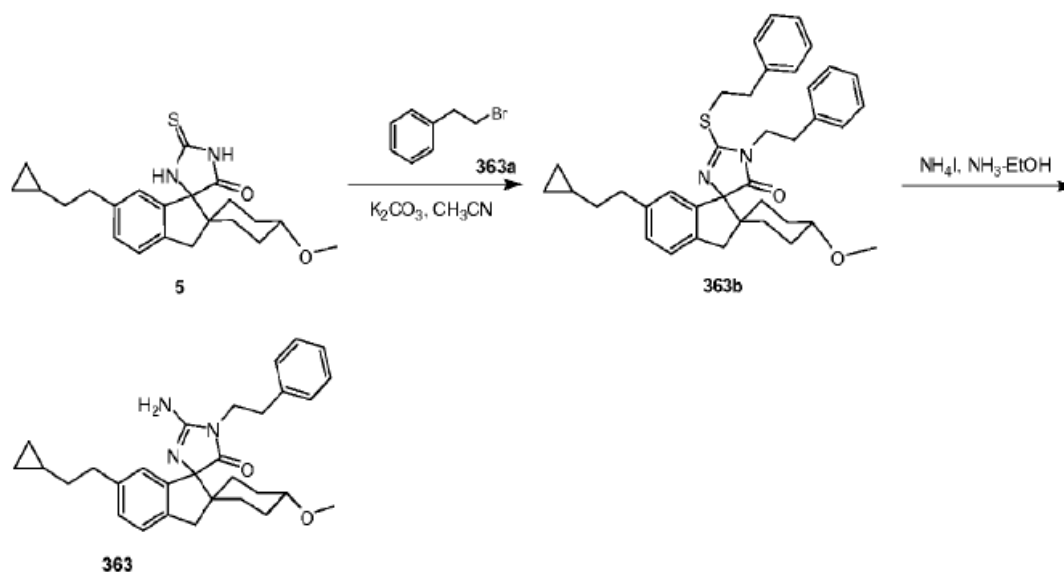
[001245] A uma solução de composto 362c (35 mg, 0,077 mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (32,9 mg, 0,081 mmol) sob N_2 , a mistura foi agitada a 130°C em um reator de micro-ondas CEM durante 40 minutos. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc =3: 1 para fornecer o composto 362d (15 mg, 41%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,628$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 489,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001246] Procedimento para a preparação de composto 362

[001247] A uma solução de composto 362d (15 mg, 0,03 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado t-BuOOH (1,0 mL) e $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,0 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, análise de LCMS mostrou o completo consumo de composto 362d, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e por

HPLC prep. para fornecer o composto 362 (1,80 mg, 12,5%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,017 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 472,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,48-7,24 (m, 5H), 7,25-7,11(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84-6,62 (s, 1H), 5,46-5,34 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,66-2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,80-1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,56-1,20 (m, 7H), 0,68-0,61 (m, 1H), 0,41-0,30 (m, 2H), 0,10-0,03 (m, 2H).

Exemplo 306. Síntese de Composto 363

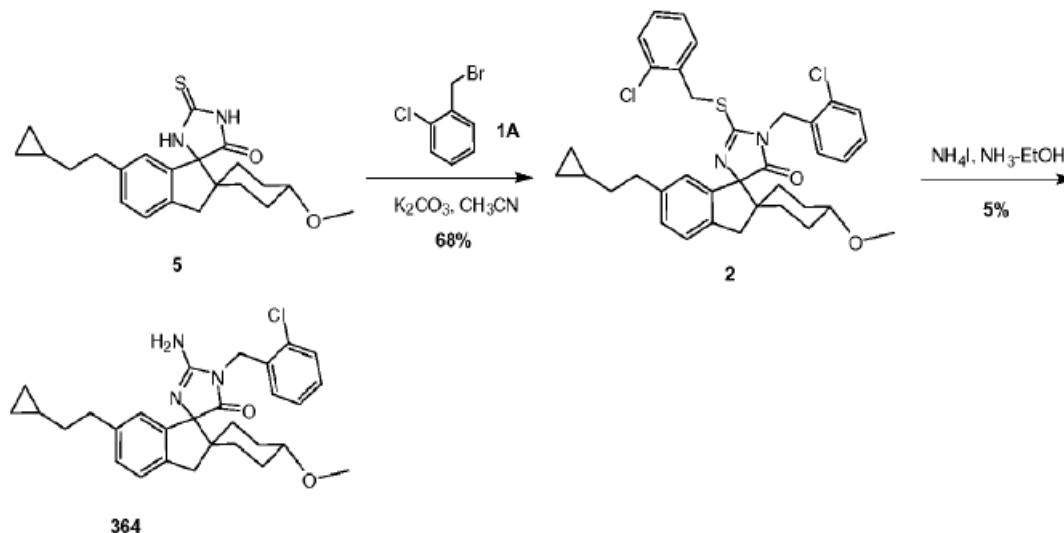


[001248] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com 2-bromoetil-benzeno (363a) (0,10 g, 0,54 mmol) para fornecer o composto 363b (56 mg, 72%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: t_R = 2,649 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 593 $[M+H]^+$.

[001249] O composto 363b (56 mg, 0,084 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e NH_3-EtOH (1 mL) para fornecer o composto 363 (15,2 mg, 38%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,887 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 472, $[M+H]^+$, ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,70-

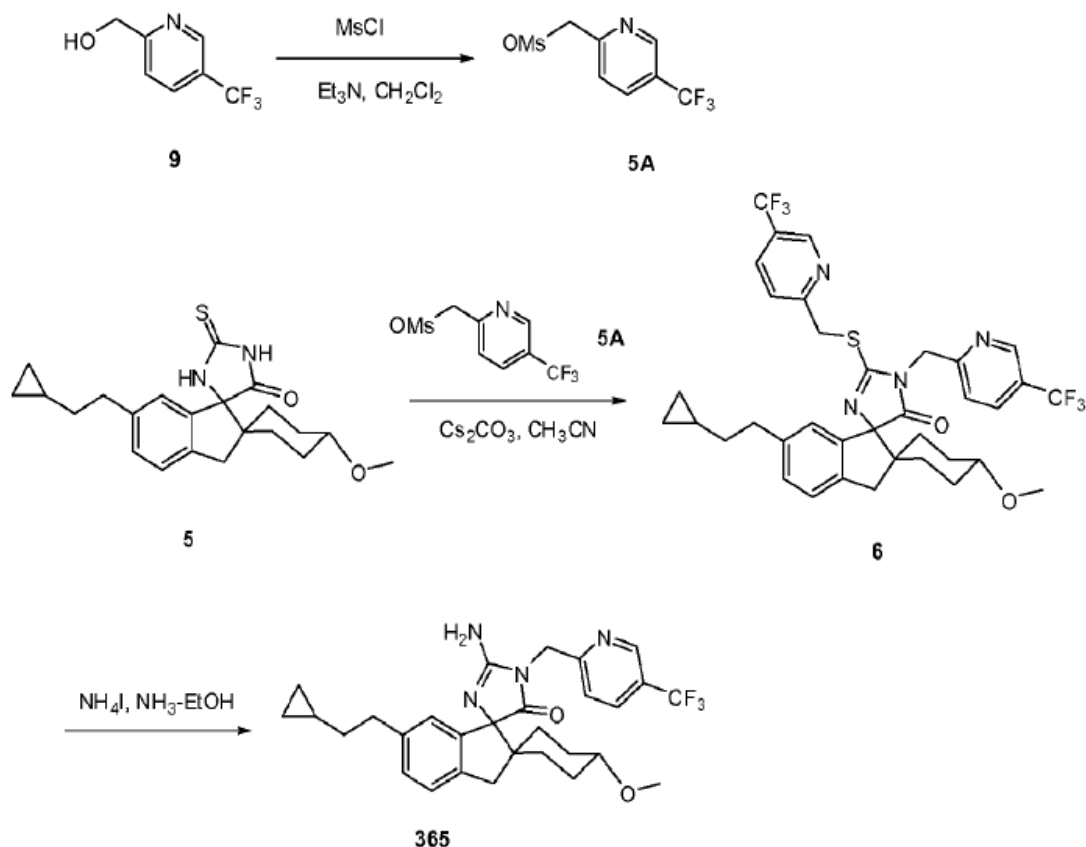
3,85 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 307. Síntese de Composto 364



[001250] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (66 mg, 0,33 mmol) para fornecer o composto bruto 2 (56 mg, 68%), que foi usado para a etapa seguinte diretamente.

[001251] O composto 2 (56 mg, 0,089 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (128,5 mg, 0,89 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2,5 mL) para fornecer o composto 364 (2 mg, 5%). LC-MS: $t_R = 1,295$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 492,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 308. Síntese de Composto 365Procedimento para a preparação de Composto 5A

[001252] A uma solução de composto 9 (100 mg, 0,56 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado Et₃N (114 mg, 1,12 mmol) e MsCl (71 mg, 0,61 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi saciada com H₂O (10 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (5mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 5A (86 mg, 60%) como óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação, ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

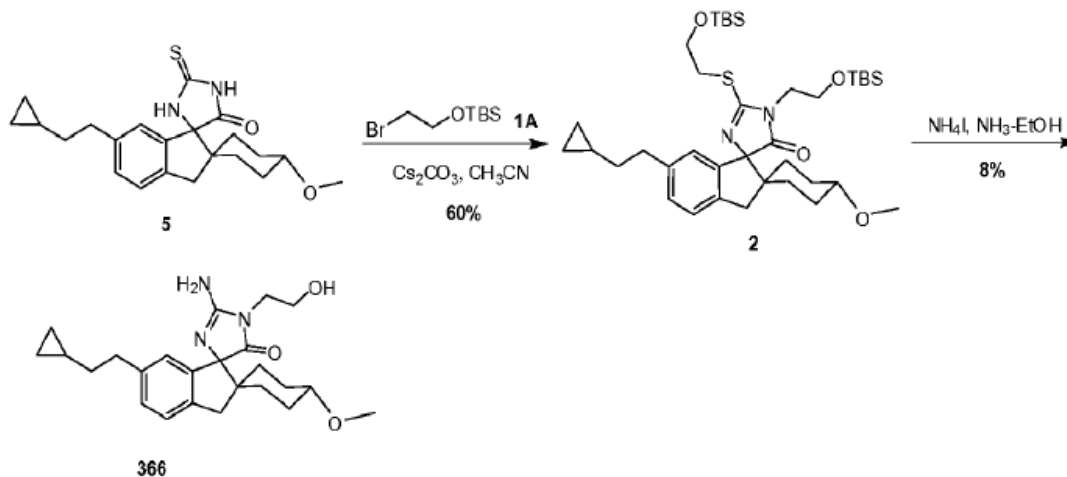
Procedimento para a preparação de composto 365

[001253] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 5A (39,8 mg, 0,156 mmol) para produzir o composto 6 (30 mg, 55%) como um

sólido branco. LCMS: $t_R = 1,561$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 703,2$ $[M+H]^+$.

[001254] O composto 6 (30 mg, 0,042 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (61,3 mg, 0,42 mmol) em NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 365 (4,90 mg, 26%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,149$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 527,2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,15-2,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,51-1,30 (m, 5H), 1,30-1,27 (m, 1H), 0,71-0,69 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 2H), 0,1-0,05 (m, 2H), ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -63,844.

Exemplo 309. Síntese de Composto 366

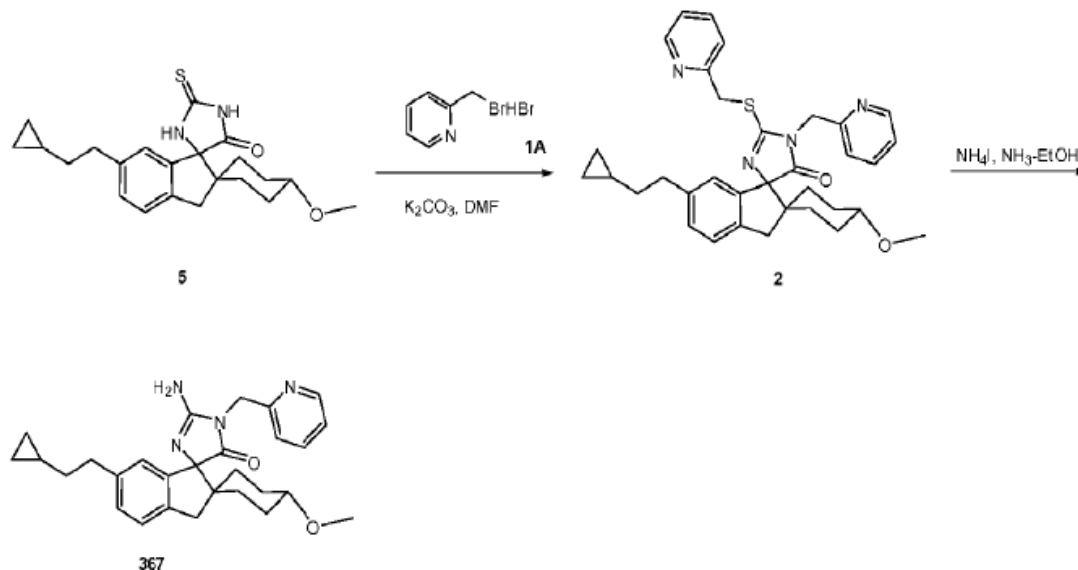


[001255] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (45 mg, 0,12 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (84 mg, 0,35 mmol) na presença de Cs_2CO_3 (191 mg, 0,59 mmol) para fornecer o composto 2 (41 mg, 60%).

[001256] O composto 2 (41 mg, 0,070 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (101 mg, 0,70 mmol) em NH_3 -EtOH (2,5 mL) para fornecer o composto 366 (2,4 mg, 8%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1.137$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 412,2$

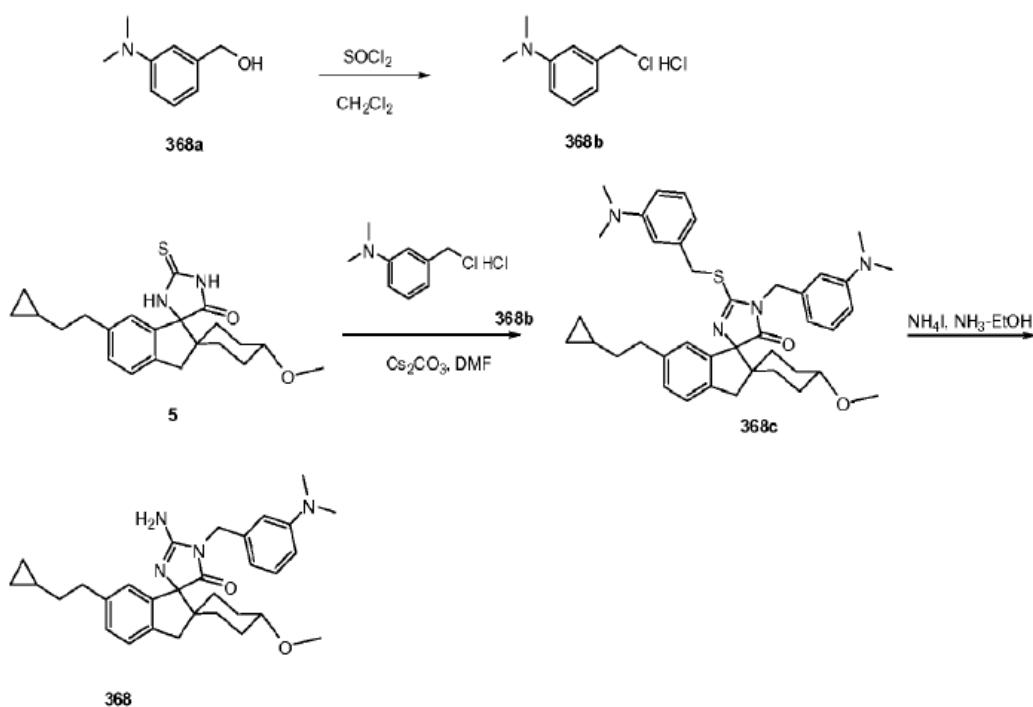
[M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,10 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,45 (m, 5H), 1,32 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 310. Síntese de Composto 367



[001257] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (134 mg, 0,52 mmol) na presença de Cs₂CO₃ (170 mg, 0,52 mmol) para fornecer o composto 2 (45 mg, 56%) como um sólido branco.

[001258] O composto 2 (49 mg, 0,086 mmol) foi aquecido com NH₄I (125 mg, 0,86 mmol) em uma solução de NH₃/EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 367 (3,4 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,085 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 459,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,51-8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79-7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,42 (m, 5H), 4,97-5,06 (m, 2H), 3,24 -3,25 (m, 3H), 3,03-3,24 (m, 3H), 2,70-2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02-2,03 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,28-1,52 (m, 7H), 0,65-0,69 (m, 1H), 0,37-0,39 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 311. Síntese de Composto 368Procedimento para a preparação de composto 368b

[001259] A uma solução de (3-dimetilamino-fenil)-metanol (0,20 g, 1,32 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionado SOCl_2 (0,3 mL) por meio de uma seringa lentamente com agitação. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 368b (0,31 g, 100% bruto) como um sólido vermelho, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

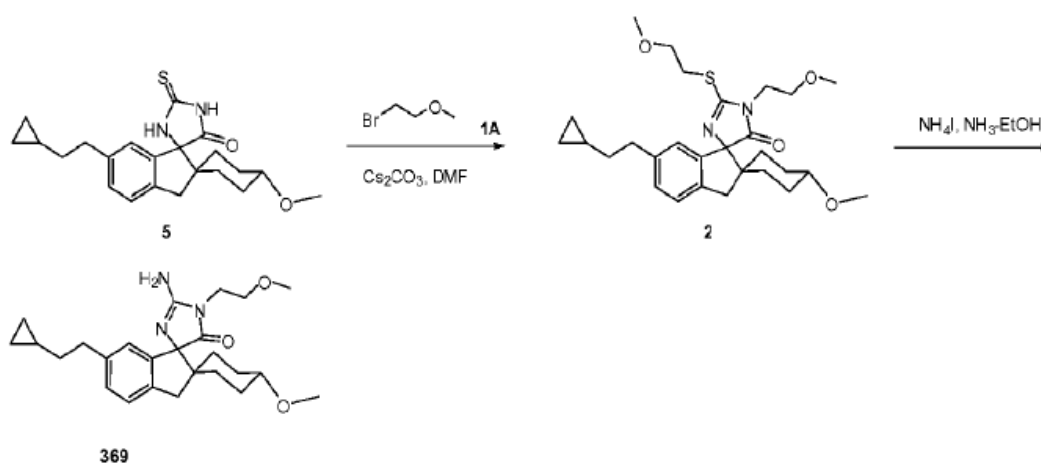
Procedimento para a preparação de composto 368

[001260] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 368b (60 mg, 0,29 mmol) para fornecer o composto 368c (13 mg, 26%) como um óleo amarelo. LC-MS: $t_R = 2,323$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 651 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

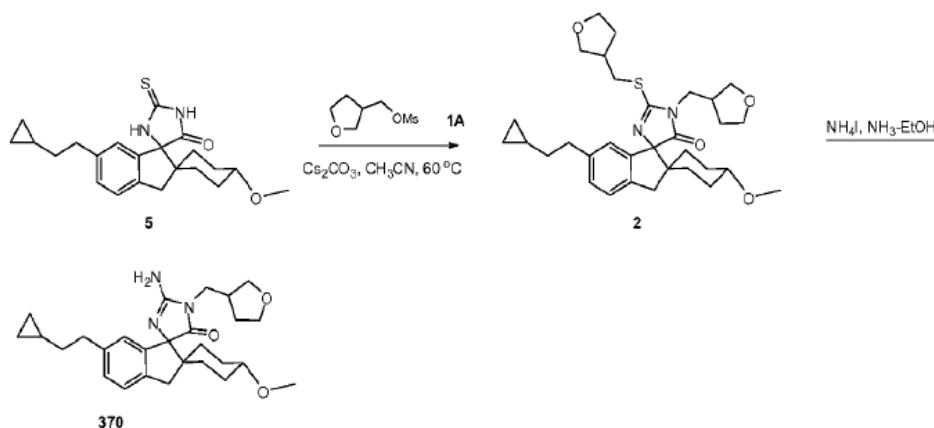
[001261] O composto 368c (13 mg, 0,060 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL) para fornecer o composto 368 (5,4 mg, 54%) como um sólido branco. LC-MS:

t_R = 1,622 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 501 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,04 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,85-2,05 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

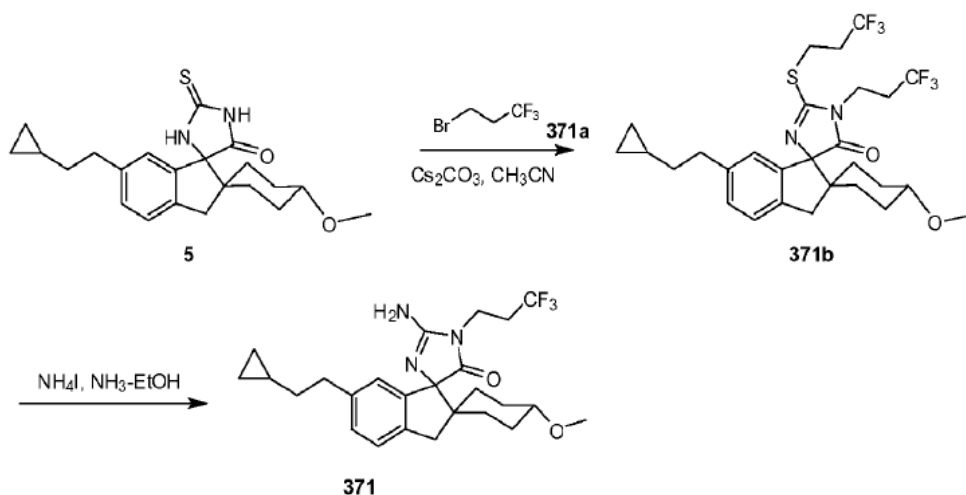
Exemplo 312. Síntese de Composto 369



[001262] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (45 mg, 0,12 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (40 mg, 0,29 mmol) para fornecer o composto 2 (28 mg, 47%), que foi aquecido com NH_4I (80,8 mg, 0,56 mmol) em NH_3-EtOH (5,0 N, 3mL) para fornecer o composto 369 (10 mg, 42%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,053 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 426 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,46 (m, 7H), 0,66 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 313. Síntese de Composto 370

[001263] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (17,0 mg, 0,166 mmol) para fornecer o composto 2 (31 mg, 72%), que foi aquecido com NH_4I (81,4 mg, 0,56 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (5,0 N, 3mL) para fornecer o composto 370 (5,7 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,077$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (m, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

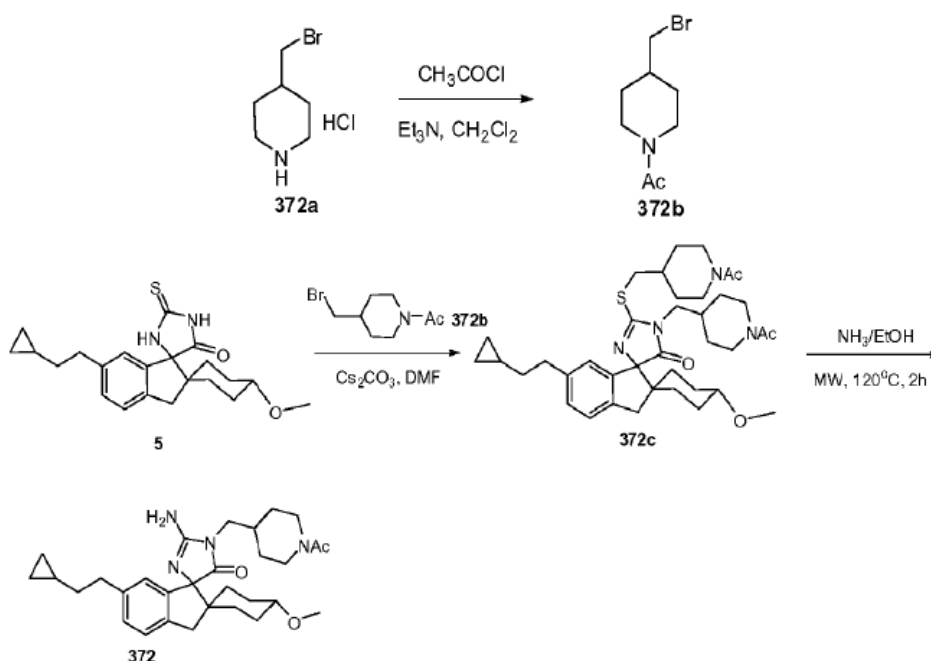
Exemplo 314. Síntese de Composto 371

[001264] De acordo com uma síntese similar de composto 344, com-

posto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano (50 mg, 0,28 mmol) para fornecer o composto 371b (36 mg, 80%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 2,581 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 424 $[M+H]^+$.

[001265] O composto 371b (36 mg, 0,062 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (100 mg, 0,69 mmol) e NH_3 -EtOH (2 mL) para fornecer o composto 371 (7,7 mg, 27%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,658 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 464 $[M+H]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,75-2,10 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,25-1,50 (m, 6H), 0,85-1,05 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H). ^{19}F RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ -66,676

Exemplo 315. Síntese de Composto 372



Procedimento para a preparação de composto 372b

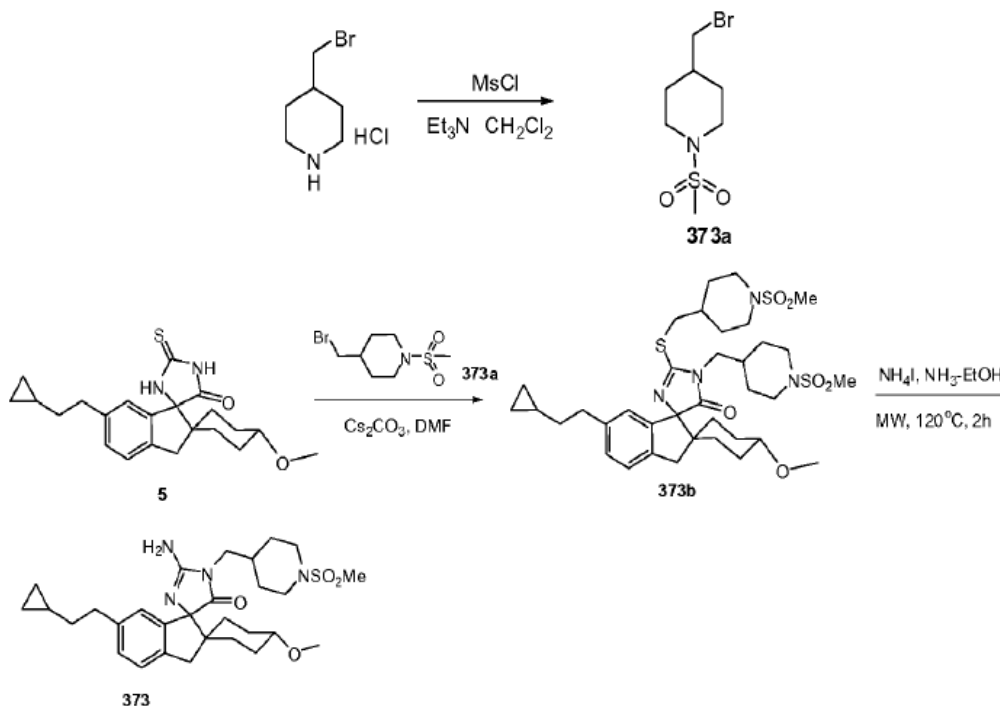
[001266] A uma solução de sal de cloridrato de 4-bromometil-piperidina (0,10 g, 0,47 mmol) diclorometano anidroso (10 mL) foram

adicionados cloreto de acetila (75 mg, 0,94 mmol) e trietil-amina (0,10 g, 0,99 mmol) sucessivamente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada adicionando salmoura (10 mL) com agitação. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 372b (0,12 g, bruto) como um óleo vermelho, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,24 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 372

[001267] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 372b (60 mg, 0,078 mmol) para fornecer o composto 372c (44 mg, 85%) como um óleo amarelo. LC-MS: t_R = 1,944 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 663 [M+H]⁺.

[001268] O composto 372c (40 mg, 0,060 mmol) foi em seguida aquecido com NH₄I (100 mg, 0,69 mmol) e NH₃-EtOH (2 mL) para fornecer o composto 372 (9,0 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,557 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 507 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,01 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,05 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,85-2,05 (m, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,25-1,50 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 316. Síntese de Composto 373Procedimento para a preparação de composto 373a

[001269] Sintetizada por uma rotina analogamente ao composto 372b, reação de sal de cloridrato de 4-bromometil-piperidina com MsCl forneceu o composto 373a (0,11 g, bruto) como um óleo amarelo pálido, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,80 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,16 (dt, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 2H).

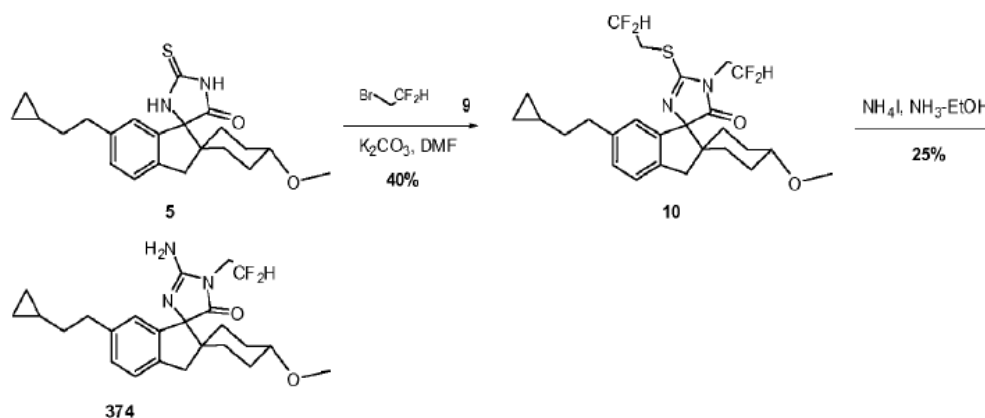
Procedimento para a preparação de composto 373

[001270] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi alquilado com o composto 373a para fornecer o composto 373b (47 mg, 82%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 2,082$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 735$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001271] O composto 373b (40 mg, 0,054 mmol) foi em seguida convertido no composto 373 (10,7 mg, 36%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,610$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z =$

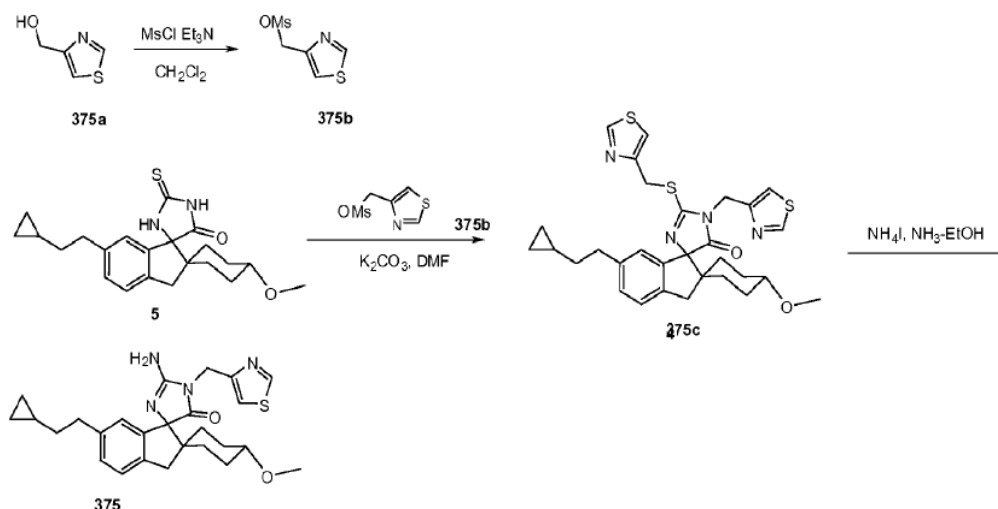
543 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,09 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,85-2,05 (m, 4H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,20-1,50 (m, 8H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 317. Síntese de Composto 374



[001272] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com 2-bromo-1,1-difluoroetano (9) (33 mg, 0,3 mmol) para fornecer o composto 10 (24 mg, produção 40%) como um sólido branco.

[001273] O composto 10 (20 mg, 0,04 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (60 mg, 0,4 mmol) em uma solução de NH_3-EtOH (3 mL, 5 N) para fornecer o composto 374 (5 mg, 25%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,58$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 432,2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,00-7,20 (m, 2H), 6,75-6,85 (s, 1H), 5,80-6,30 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 2H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 3H), 1,30-1,70 (m, 7H), 0,60-0,70 (m, 1H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,05-0,10 (m, 2H). ^{19}F RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ -124,396

Exemplo 318. Síntese de Composto 375Procedimento para a preparação de Composto 27

[001274] A uma solução de composto 375a (100 mg, 0,86 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado Et_3N (175,4 mg, 1,73 mmol) e MsCl (109,3 mg, 0,95 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi saciada com H_2O (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (5 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 375b (72,8 mg, 75%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,79-8,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35-7,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

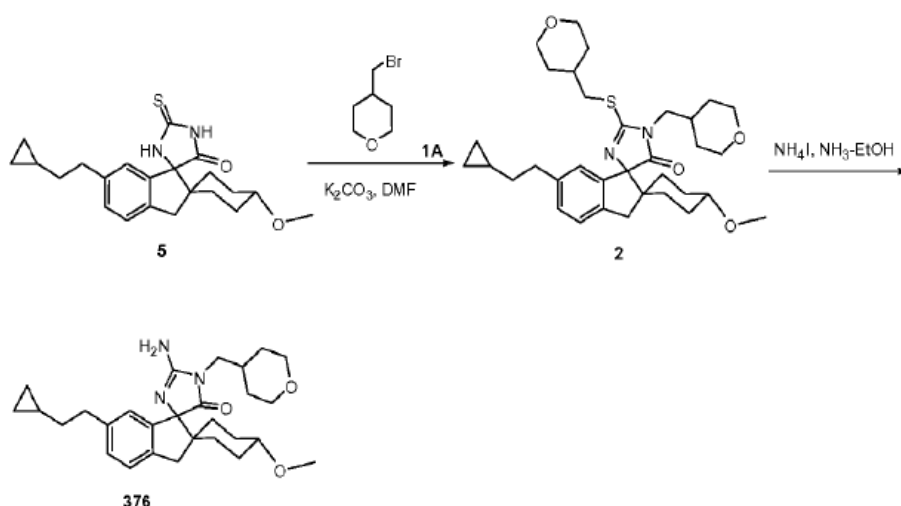
Procedimento para a preparação de composto 375

[001275] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,077 mmol) foi dialquilado com o composto 27 (28,9 mg, 0,156 mmol) para produzir o composto 375c (30 mg, 55%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,626$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 579,3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

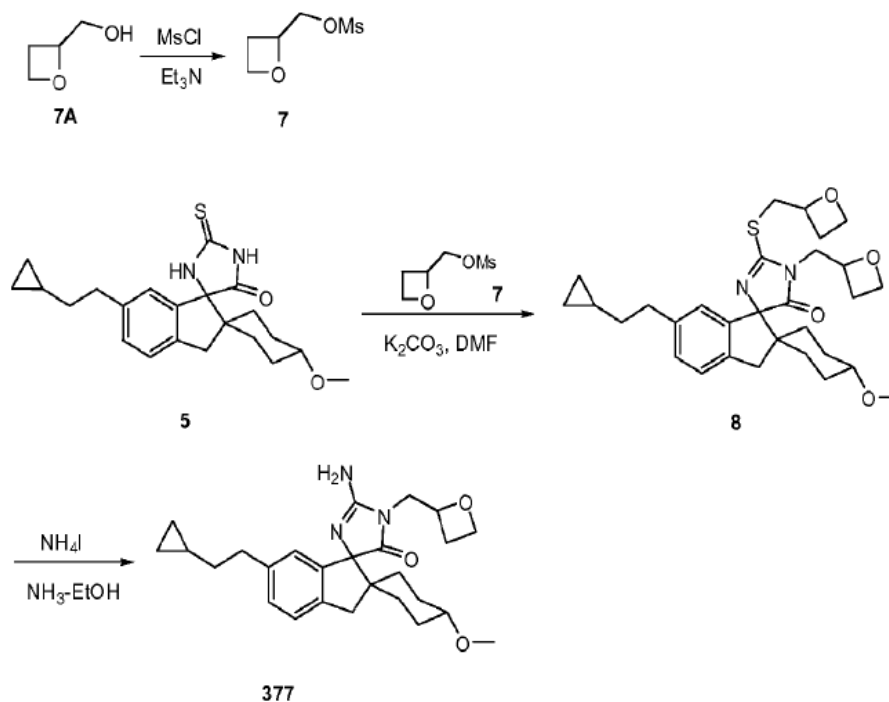
[001276] O composto 375c (20 mg, 0,034 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (49,6 mg, 0,34 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 375 (8,10 mg, 51%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,075$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z =$

465,2 (M+H)⁺, 1H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 8,98-8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,04 (s, 1H), 5,10-5,01 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,10-3,05 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 2,70-2,66 (t, J = 15,2 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,60-1,35 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 1H), 0,41-0,38 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H).

Exemplo 319. Síntese de Composto 376



[001277] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (50 mg, 0,13 mmol) foi dialquilado com o composto 1A (77 mg, 0,52 mmol) para produzir o produto bruto 2 (45 mg, 80%), que foi aquecida NH₄I (98 mg, 0,68 mmol) em uma solução de NH₃/EtOH (5 mL, 5 N) para fornecer o composto 376 (15 mg, 42%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,057 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 466,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,13 (dd, J = 32,8, 7,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,95 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,4 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,0 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,6 (t, J = 15,6 Hz, 2H), 2,0 (m, 5H), 1,6 (m, 2H), 1,4 (m, 8H), 0,6 (m, 1H), 0,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,68 (d, J = 12,4 Hz, 2H).

Exemplo 320. Síntese de Composto 377Procedimento para a preparação de Composto 7

[001278] A uma solução de composto 7A (200 mg, 2,27 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado MsCl (286 mg, 2,50 mmols) e Et₃N (689 mg, 6,81 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Em seguida, H₂O (20 mL) foi adicionado e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 7 (160 mg, 42%) como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

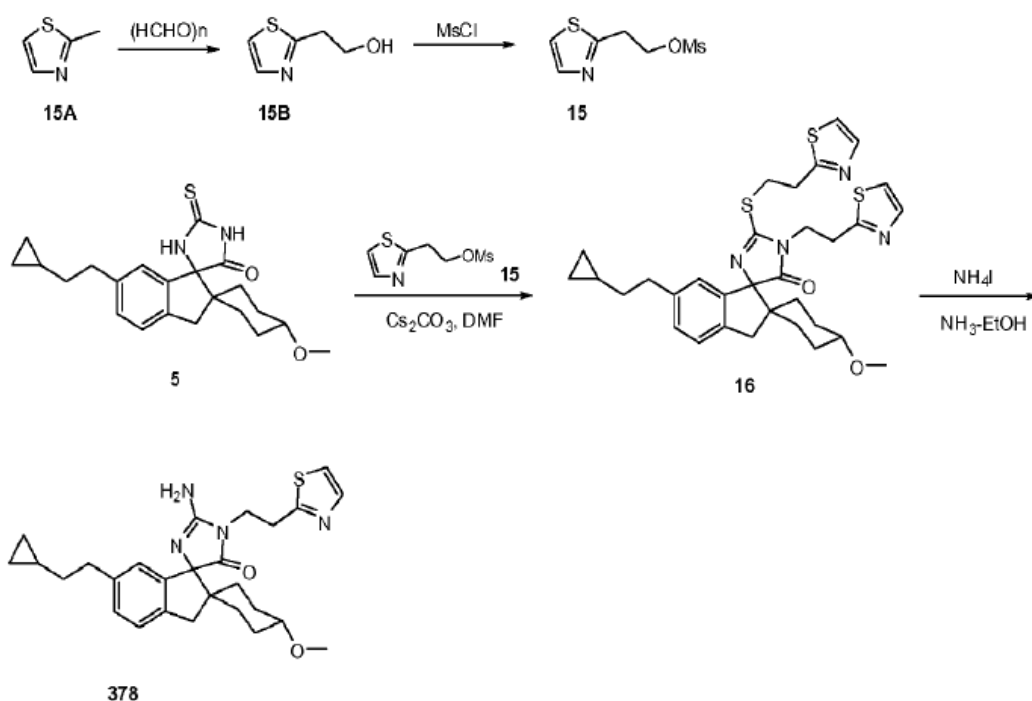
Procedimento para a preparação de Composto 377

[001279] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 7 (38,9 mg, 0,234 mmol) para fornecer o composto 8 (16 mg, 39%) como um sólido branco.

[001280] O composto 8 (20 mg, 0,038 mmol) foi em seguida aquecido com NH₄I (44,2 mg, 0,305 mmol) em uma solução de NH₃/EtOH (2 mL, 0,5 N) para fornecer o composto 377 (4,3 mg, 26%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,920 min em 2 minutos de cromatografia, MS

(ESI) m/z 438 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD varian 400 MHz): δ 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (m, 6H), 0,71 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 321. Síntese de Composto 378



Procedimento para a preparação de Composto 15B

[001281] O composto 15A (6 g, 60,5 mmols) e $(HCHO)_n$ (2,76 g, 30,25 mmols) foram aquecidos juntos em um tubo selado a $165^\circ C$ durante 3 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi removida cuidadosamente e purificada por cromatografia de coluna (CH_2Cl_2 : EtOAc=1: 1) para fornecer o composto 15B (1,6 g, 20%) como um óleo amarelo.

Procedimento para a preparação de Composto 15

[001282] A uma solução de composto 15B (200 mg, 1,55 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado $MsCl$ (195 mg, 1,70 mmol) e Et_3N (470 mg, 4,65 mmols) a $0^\circ C$, a mistura foi agitada a $0^\circ C$ durante 1 hora. Em seguida, H_2O (20 mL) foi adicionado e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 20

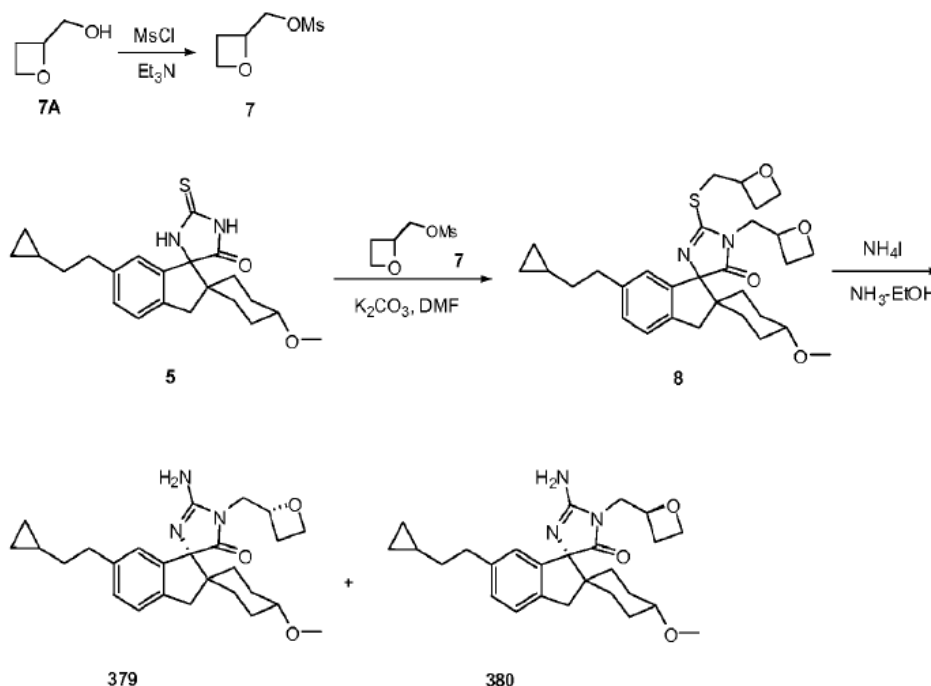
mL), a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 15 (150 mg, 47%) como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de Composto 378

[001283] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 15 (48,5 mg, 0,234 mmol) para fornecer o composto 16 (40 mg, 85%) como um sólido branco.

[001284] O composto 16 (45 mg, 0,074 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (86 mg, 0,593 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 378 (2,5 mg, 7%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,081$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,68 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,47 (m, 5H), 1,31 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 323. Síntese de compostos 379 e 380



Procedimento para a preparação de Composto 7

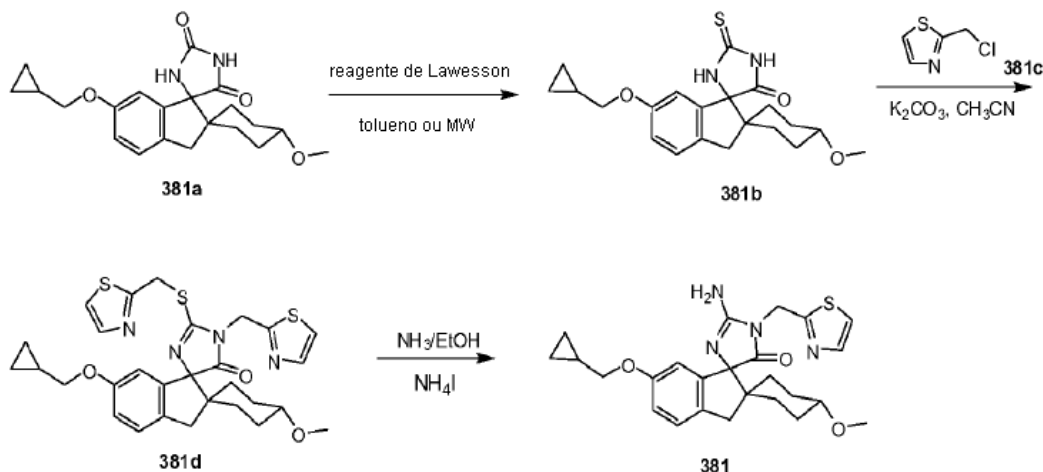
[001285] A uma solução de composto 7A (200 mg, 2,27 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado MsCl (286 mg, 2,50 mmols) e Et_3N (689 mg, 6,81 mmols) a 0 °C, a mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Em seguida, H_2O (20 mL) foi adicionado e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto 7 como um óleo amarelo (160 mg, 42%), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de compostos 379 e 380

[001286] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi dialquilado com o composto 7 (38,9 mg, 0,234 mmol) para fornecer o composto 8 (16 mg, 39%) como um sólido branco.

[001287] O composto 8 (20 mg, 0,038 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (44,2 mg, 0,305 mmol) em uma solução de NH_3/EtOH (2 mL, 0,5 N) e purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1) e HPLC e SFC para fornecer o composto 379 (3,0 mg, 37%), SFC: t_R = 6,15 min em 16 minutos de cromatografia, ee = 98%, LC-MS t_R = 1,025 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (m, 6H), 1,38 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

[001288] e composto 380 (3,2 mg, 38%) como um sólido branco. SFC: t_R = 6,84 min em 16 minutos de cromatografia, ee = 98%, LC-MS t_R = 1,030 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (m, 6H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 323. Síntese de Composto 381Procedimento para a preparação de Composto 381b

[001289] A uma solução de composto 381a (80 mg, 0,21mmol) em tolueno anidro (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (84,8 mg, 0,21 mmol) sob N_2 , a mistura foi agitada a 110 °C durante 3 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 381b (50 mg, 60%) como um sólido branco. LCMS: t_R =1,258 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 387,2 $[M+H]^+$.

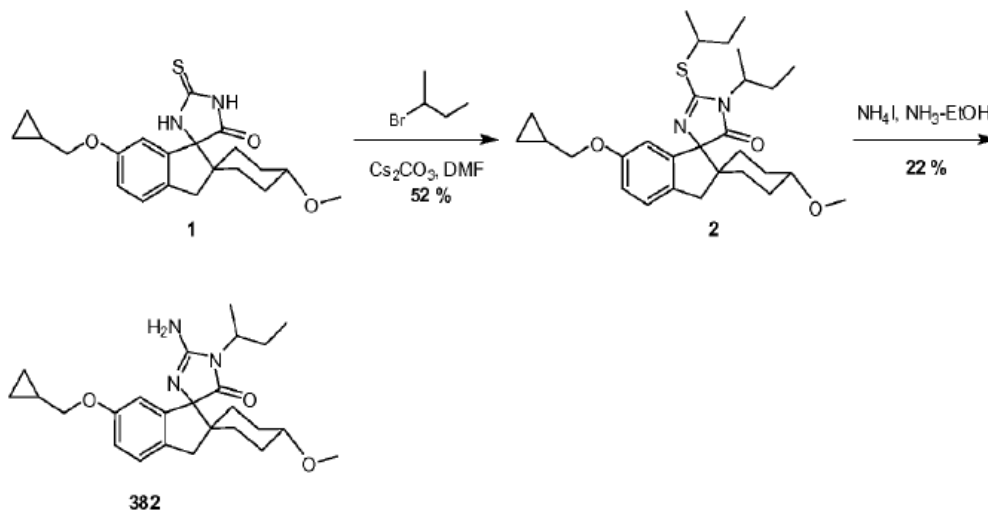
Procedimento para a preparação de composto 381

[001290] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 381b (20 mg, 0,05 mmol) foi o composto dialquilado 381c (26,7 mg, 0,20 mmol) para fornecer o composto 381d (20 mg, 66%) como um sólido branco. LCMS: t_R =1,427 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 387,2 $[M+H]^+$.

[001291] O composto 381d (20 mg, 0,034 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (49,4 mg, 0,34 mmol) em NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 381 (1,20 mg, 8%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,827 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 467,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,77

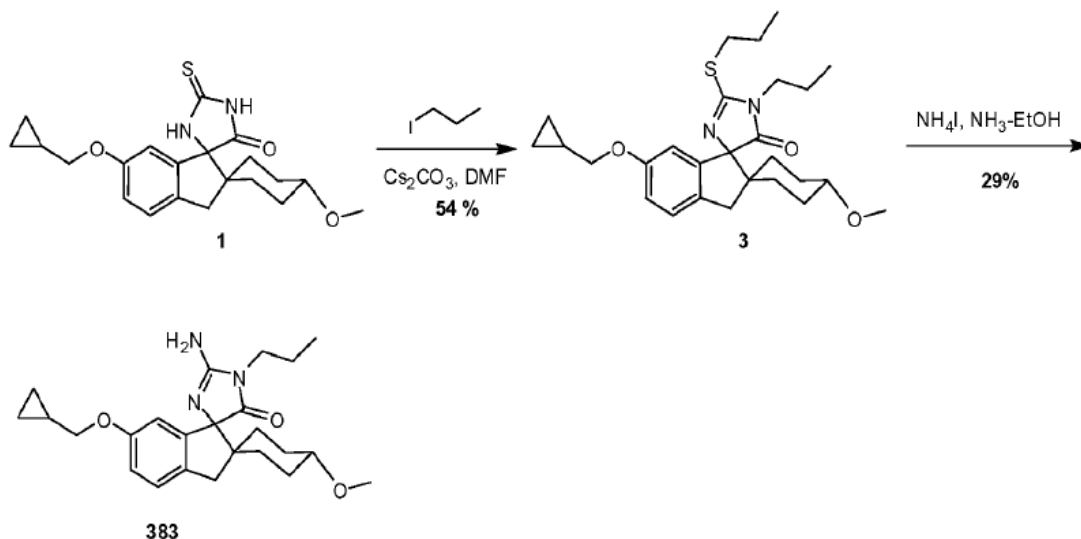
(d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35-3,33 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,14-2,93 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,50-1,10 (m, 5H), 0,63-0,59 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 2H).

Exemplo 324. Síntese de Composto 382



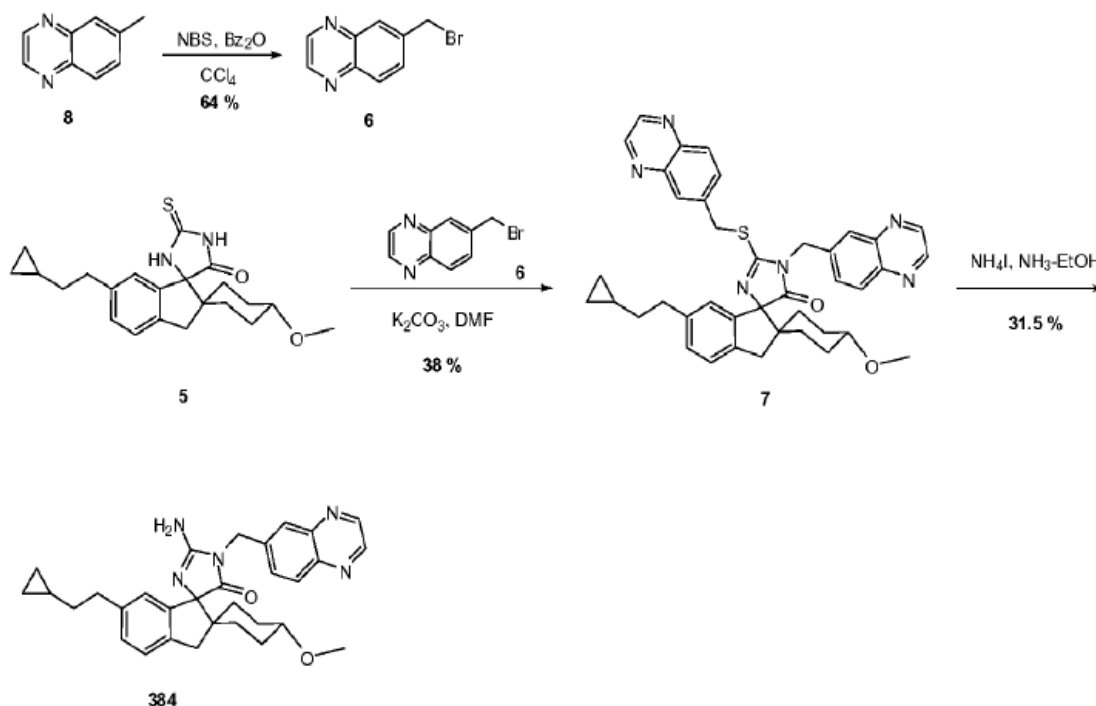
[001292] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 1 (30 mg, 0,077 mmol) foi dialquilado com 2-bromo-butano (42,4 mg, 0,31 mmol) para fornecer o composto 2 (20 mg, 52%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,488$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 499,3$ $[M+H]^+$.

[001293] O composto 2 (20 mg, 0,045 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (57 mg, 0,40 mmol) em NH_3-EtOH (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 382 (3,80 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,05$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 426,3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,07-7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80-6,69 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,01-3,82 (m, 1H), 3,73-3,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,95-2,89 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,87-2,82 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,01-1,70 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H), 1,22-1,05 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 3H), 0,60-0,40 (m, 2H), 0,31-0,21 (m, 2H).

Exemplo 325. Síntese de Composto 383

[001294] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 1 (30 mg, 0,077 mmol) foi dialquilado com 1-iodo-propano (52,6 mg, 0,31 mmol) para fornecer o composto 3 (20 mg, 54%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,37$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) MS (ESI) $m/z = 471,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001295] O composto 3 (20 mg, 0,042 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (61 mg, 0,42 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 383 (5,10 mg, 29%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,02$ em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) MS (ESI) $m/z = 412,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,08-7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80-6,65 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,41-3,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,95-2,90 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,95-2,85 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,64-1,40 (m, 3H), 1,41-1,22 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 3H), 0,85-0,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,60-0,40 (m, 2H), 0,31-0,12 (m, 2H).

Exemplo 326. Síntese de Composto 384Procedimento para a preparação de composto 6

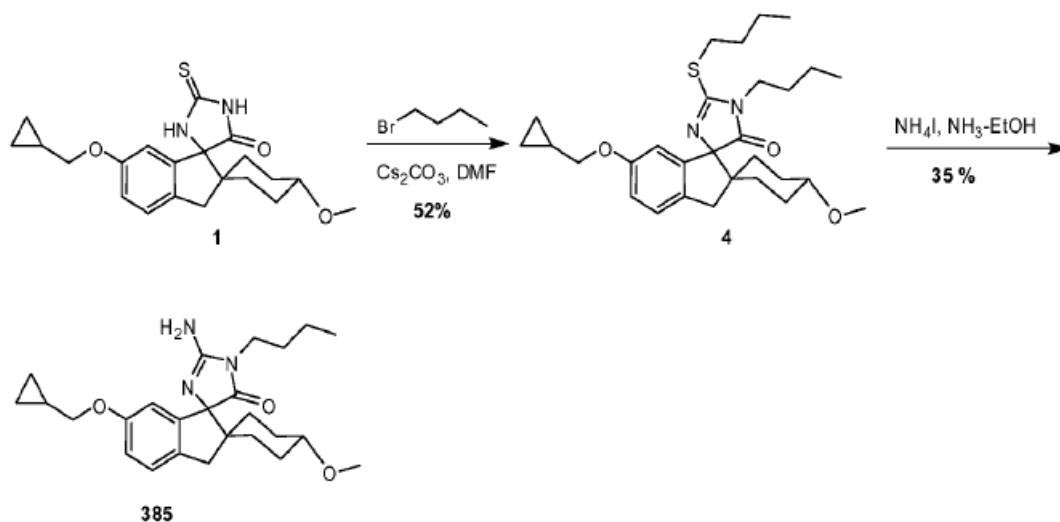
[001296] A uma solução de composto 8 (100 mg, 0,69 mmol) em CCl₄ anidroso (2 mL) foi adicionado NBS (135,9 mg, 0,76 mmol) e Bz₂O (3,80 mg, 0,015 mmol). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada por meio de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 6 (100 mg, 64%) como um líquido amarelo, ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,4-8,25 (m, 2H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,82-7,74 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H),

Procedimento para a preparação de composto 384

[001297] De acordo com uma síntese similar de composto 344, composto 5 (30 mg, 0,078 mmol) foi aquecido com o composto 6 (69,1 mg, 0,31 mmol) para fornecer o composto 7 (20 mg, 38%) como um sólido branco, LC-MS: t_R = 1,436 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 669,3 [M+H]⁺.

[001298] O composto 7 (20 mg, 0,029 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (42,9 mg, 0,29 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 384 (4,80 mg 31%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 0,940$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 9,03-8,97 (s, 2H), 8,25-8,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,05-7,95 (s, 1H), 7,90-7,80 (dd, $J = 1,8, 6,0$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,30-7,20 (dd, $J = 1,2, 7,5$ Hz, 1 H), 7,09-7,01 (s, 1H), 5,23 (s, 2H) 3,38 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,80-2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 2,03-1,81 (m, 1H), 1,70-1,20 (m, 7H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,50-0,30 (m, 2H), 0,30-0,01 (m, 2H).

Exemplo 327. Síntese de Composto 385

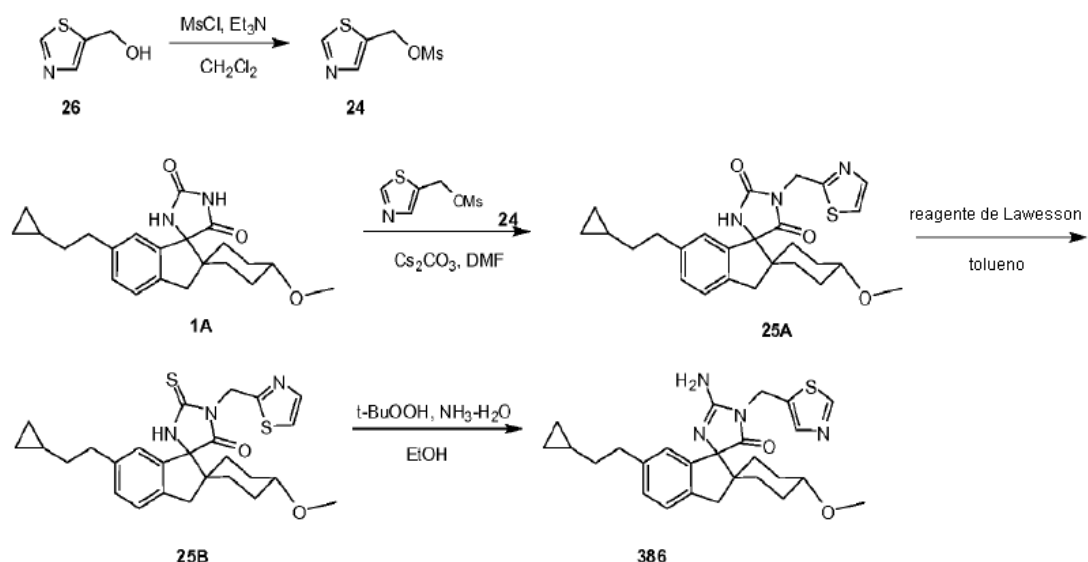


[001299] De acordo com uma síntese similar de composto 344, o composto 1 (30 mg, 0,077 mmol) foi dialquilado 2-bromo-butano (42,4 mg, 0,31 mmol) para fornecer o composto 4 (20 mg, 52%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,47$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 499,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001300] O composto 4 (20 mg, 0,045 mmol) foi em seguida aquecido com NH_4I (57 mg, 0,40 mmol) em $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) para fornecer o composto 385 (9,20 mg, 35%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,056$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 426,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,20-7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H),

6,80-6,60 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,45-3,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,95-2,90 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,90-2,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,64-1,46 (m, 3H), 1,41-1,05 (m, 7H), 0,90-0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,60-0,40 (m, 2H), 0,31-0,12 (m, 2H).

Exemplo 328. Síntese de Composto 386



Procedimento para a preparação de composto 24

[001301] A uma solução de tiazol-5-il-metanol (0,20 g, 1,74 mmol) e Et_3N (0,40 g, 3,95 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado cloreto de metano sulfonila (0,40 g, 3,49 mmols) por meio de uma seringa lentamente com agitação. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 7 h. A reação foi saciada pela adição de 10 mL salmoura com agitação. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto bruto 24 (0,40 g, bruto) como um óleo marrom, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Procedimento para a preparação de composto 386

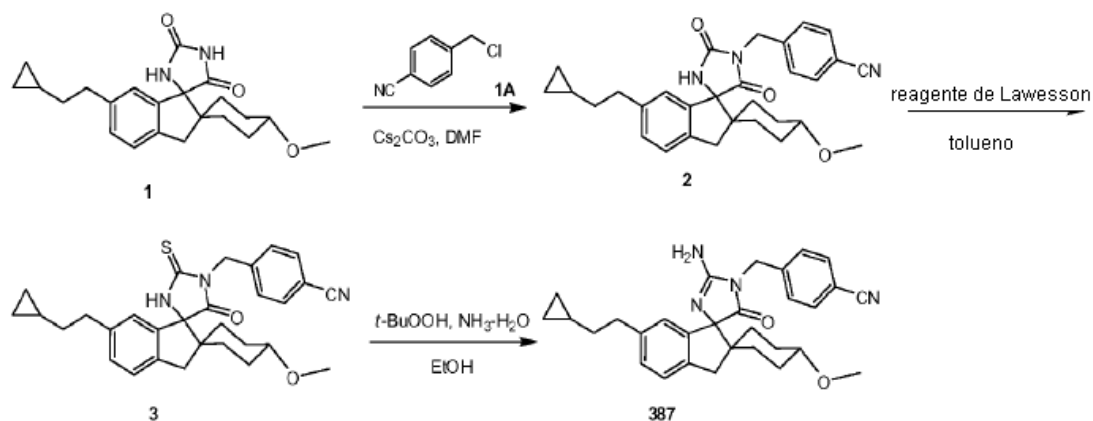
[001302] De acordo com uma síntese similar de composto 296, composto 1A (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com o composto 24 para

fornecer o composto 25A (31 mg, 48%) como um sólido branco, ^1H RMN (CDCl_3 varian 400 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 7,86, (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,15-1,50 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

[001303] O composto 25A (31 mg, 0,069 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson para fornecer o composto 25B (13 mg, 41%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,214 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001304] Finalmente, o composto 25B (13 mg, 0,027 mmol) foi convertido no composto 386 (9,7 mg, 78%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,382 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 7,90, (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,03 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,15-1,50 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 329. Síntese de Composto 387

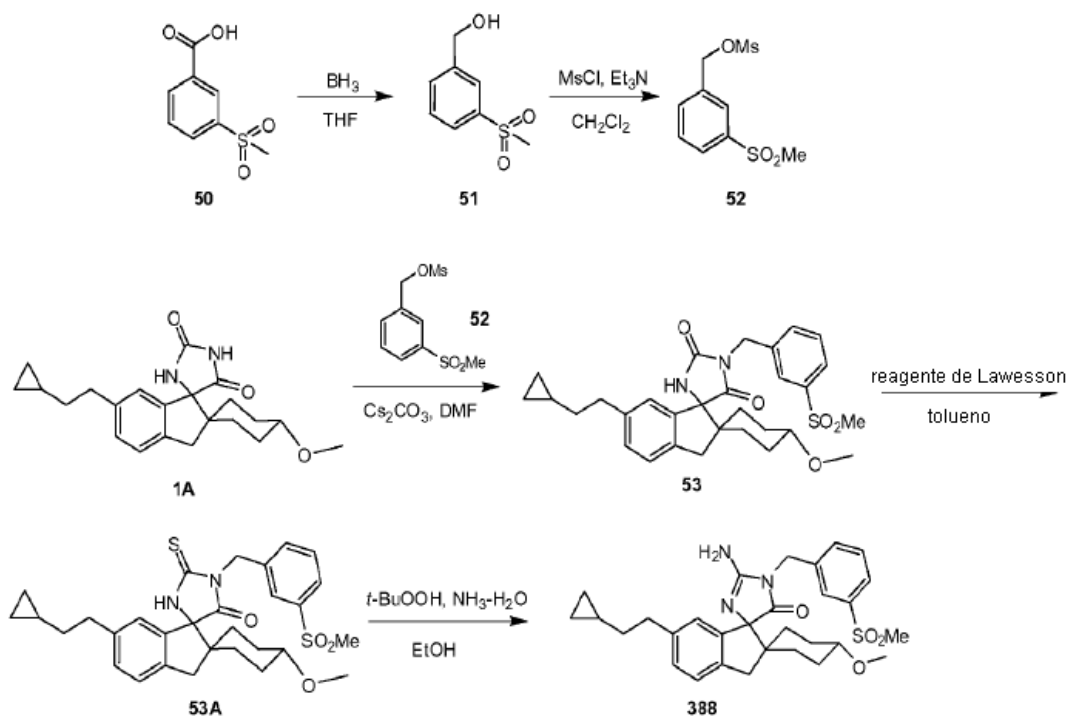


[001305] De acordo com uma síntese similar de composto 296, o composto 1 (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com o composto 1A (23 mg, 0,149mmol) para fornecer o composto 2 (20 mg, 31%) como um

sólido branco.

[001306] O composto 2 (20 mg, 0,041 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (18 mg, 0,046 mmol) em tolueno anidro (2,5 mL) para fornecer o produto bruto 3 (25 mg), que foi convertido no composto 387 (2,5 mg, 10%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,008 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 483,2[M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,77 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,48 (m, 7H), 0,62 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Exemplo 330. Síntese de Composto 388



Procedimento para a preparação de composto 51

[001307] Um frasco equipado com um balão de nitrogênio foi carregado com ácido 3-metanossulfonil-benzoico (0,50 g, 2,5 mmols) e THF anidro (10 mL). A mistura foi resfriada para 0 °C com um banho de água gelada. Um complexo de BH_3 -THF (3,0 mL, 3,0 mmol, 1 M em THF) foi adicionado com agitação a 0 °C lentamente e a mistura foi

aquecida para a temperatura ambiente, em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada por adição de metanol (10 mL) cuidadosamente. O solvente foi removido por evaporação em vácuo, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa de NaOH a 1N (30 mL), salmoura (30 mL x 2) sucessivamente. A camada orgânica separada foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto bruto 51 (0,25g, 50% de rendimento bruto) como um óleo incolor, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 52

[001308] A uma solução de composto 51 bruto (25 mg, 1,30 mmol) e Et₃N (0,40 g, 3,95 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado cloreto de metano sulfonila (400 mg, 3,49 mmols) por meio de uma seringa lentamente com agitação. Após adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada pela adição de 30 mL de salmoura com agitação. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1 para fornecer o composto 52 (100 mg, 29%) como um óleo amarelo pálido.

Procedimento para a preparação de composto 388

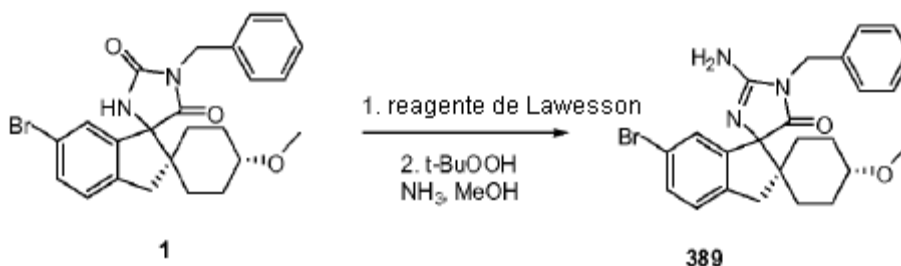
[001309] De acordo com uma síntese similar de composto 296, composto 1A (50 mg, 0,14 mmol) foi alquilado com o composto 52 para fornecer o composto 53 (34 mg, 45%) como um sólido branco, ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,65 (td, J = 2,8, 7,4 Hz, 2H), 1,80-2,10 (m, 3H), 1,20-

1,50 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

[001310] O composto 53 (31 mg, 0,069 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson para fornecer o composto 53A (27 mg, 77%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,245 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 521 (M-31), 575 (M+23).

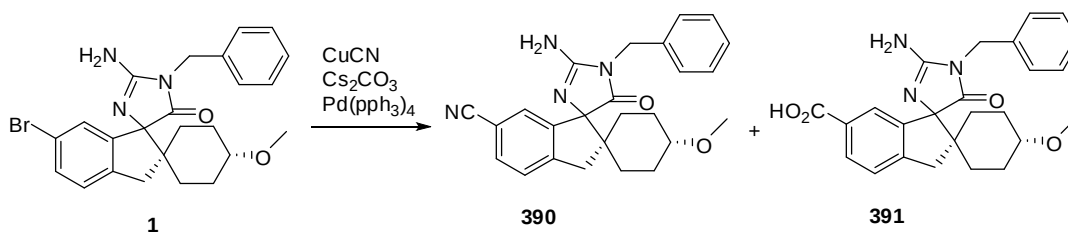
[001311] Finalmente, o composto 53A (27 mg, 0,027 mmol) foi convertido no composto 388 (14,9 mg, 57%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,382 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 465 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87, (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,071 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,20-1,60 (m, 7H), 0,65 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 331. Síntese de Composto 389



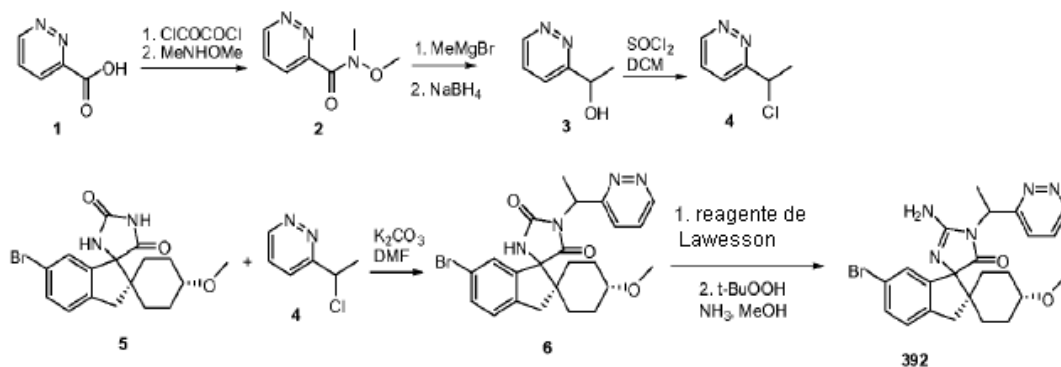
[001312] De acordo com uma síntese similar de composto 291, composto 1 produziu o composto 389 (25 mg) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,45 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 468 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,76 (m, 1H), 7,74-7,28 (m, 7H), 4,90 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,42 (m, 3H), 1,24 (m, 2H).

Exemplo 332. Síntese de compostos 390 e 391



[001313] A uma solução de composto 1 (10 mg, 0,021 mmol) em DMF (0,5 mL) em um tubo de micro-ondas CEM de 10 mL, foi adicionado CuCN (excesso), Cs₂CO₃ (2 eq), e Pd(pph₃)₄ (quant. cat.). A mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 160 °C durante 180 minutos. A mistura foi filtrada, e a filtração foi carregada diretamente para uma HPLC para produzir o composto 390 (5,9 mg, 52%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,35 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 415 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24-3,06 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,46-1,20 (m, 5H); e composto 391 (2,9 mg, 25%) as a by-Produto, também a TFA salt. LC-MS t_R = 1,19 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 433 [M]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,90 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 5H).

Exemplo 333. Síntese de Composto 392



Etapa 1. Síntese de N-metóxi-N-metilpiridazina-3-carboxamida (2)

[001314] A uma solução de ácido piridazina-3-carboxílico (1) (0,44 g, 3,47 mmols) em DCM (10 mL), foi adicionado cloreto oxalila (0,67 g, 5,2 mmol) seguido por 2 gotas de DMF. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer cloreto de ácido, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

[001315] Ao produto acima foi adicionado K₂CO₃ (1,44 g, 10,4

mmols) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,69 g, 5,2 mmols), seguido por MeCN (10 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, filtrada através de uma bola de algodão, e a filtração foi concentrada para fornecer N-metóxi-N-metilpiridazina-3-carboxamida (2) (0,41 g, 71% para duas etapas).

Etapas 2. Síntese de 1-(piridazin-3-il)etanol (3)

[001316] A uma solução de N-metóxi-N-metilpiridazina-3-carboxamida (2) (0,41 g, 2,45 mmols) em THF anidroso (8 mL) a -78°C, foi adicionado reagente Grignard de metila (1,4 N em tolueno/THF (75:25), 3,5 mL). Após concluir a adição, a reação foi agitada na mesma temperatura durante mais 1 hora, saciada com MeOH, e aquecida até 0 °C.

[001317] À solução acima foi adicionado NaBH₄ (excesso), e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, aquecida para a temperatura ambiente, saciada com acetona. Após adição de sílica-gel (5 g), o solvente foi removido, e o resíduo foi sólido carregado para coluna para purificação. A coluna foi eluída com 0 a 10% de MeOH em DCM para fornecer 1-(piridazin-3-il)etanol (3) (0,19 g, 63% durante 2 etapas).

Etapas 3. Síntese de 3-(1-cloroetil)piridazina (4)

[001318] A uma solução de 1-(piridazin-3-il)etanol (3) (50 mg, 0,40 mmol) em DCM (1 mL), foi adicionado dicloreto sulfuroso (0,2 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido para fornecer 3-(1-cloroetil)piridazina (4), que foi usada para a etapa seguinte sem purificação.

Etapas 4. Síntese de composto 6

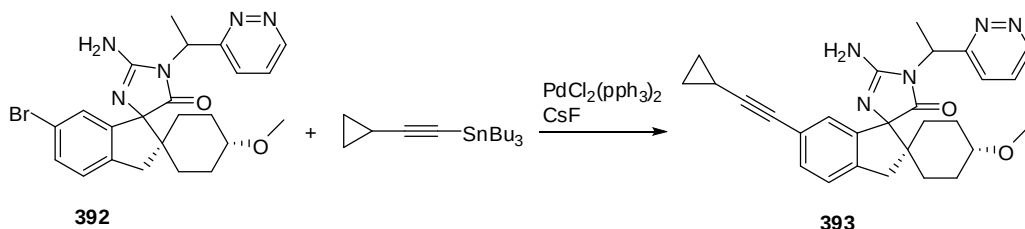
[001319] A uma solução de hidantoína 5 (53,0 mg, 0,14 mmol) em DMF (0,2 mL, foi adicionado K₂CO₃ (excesso) seguido por 3-(1-cloroetil)piridazina (4) (0,2 mmol) em DMF (0,25 mL), a mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante 4 horas, resfriada para a temperatu-

ra ambiente, adicionado água (5 mL), e extraída com DCM (5 mLx4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido para fornecer o composto 6 (60,7 mg, 89%), LC-MS t_R = 1,45 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 4875 [M]⁺.

Etapas 5. Síntese de composto 392

[001320] De acordo com uma síntese similar de composto 291, o composto 6 (30,4 mg, 0,06 mmol) forneceu o composto 392 (11,0 mg, 36%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,21 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 484 [M]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,18 (m, 1H), 7,90 (m, H), 7,78 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24-2,86 (m, 3H), 2,10-1,80 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 5H).

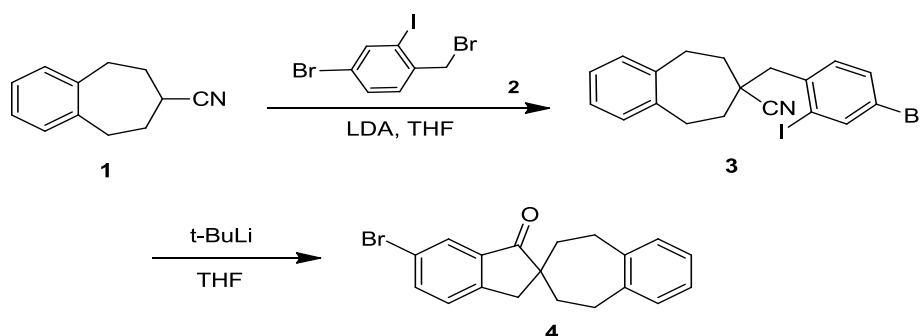
Exemplo 334. Síntese de Composto 393



[001321] A um micro-ondas CEM de 10 mL foi adicionado o composto 392 (7 mg, 0,01 mmol), PdCl₂(pph₃)₂ (cat.) e CsF (3 eq), aí o sólido foi desgaseificado seguido por sopro de N₂ através do tubo. Tolueno (0,5 mL) foi adicionado, e o sistema foi desgaseificado novamente antes do tributil(ciclopropiletil)estano (exano) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 30 minutos, filtrada, solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em HPLC para produzir o composto 393 (3,4 mg, 52%) como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,39 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,16 (m, 1H), 7,90 (m, H), 7,78 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 5,78 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,22-2,94 (m, 3H), 2,08-1,80 (m, 6H), 1,60-1,20 (m, 6H), 0,86 (d,

2H), 0,72 (m, 2H).

Exemplo I-7. Síntese de 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona (4)



Procedimento para a preparação de composto 3

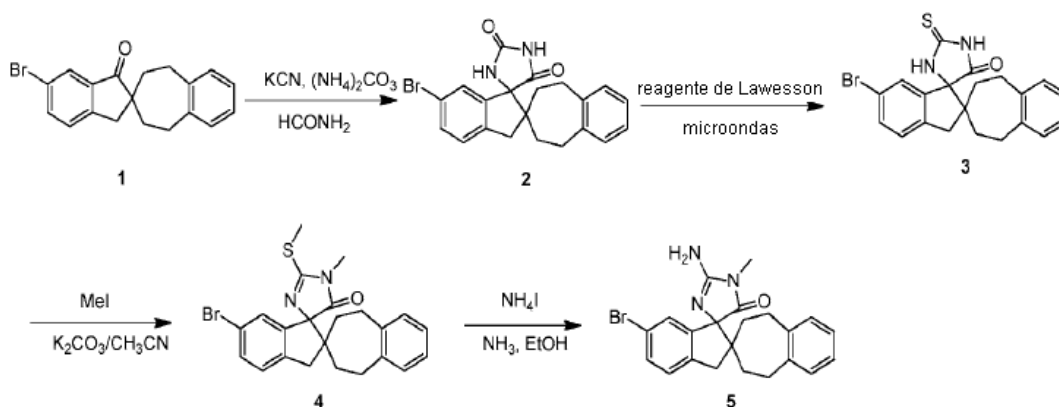
[001322] A uma solução de LDA (23,4 mL, 42,1 mmols, 1,8 M em THF) em THF (150 mL) foi adicionado lentamente uma solução de composto 1 (3,6 g, 21,05 mmols) em THF (77 mL) a -60 °C sob uma atmosfera de N₂. Após ser agitada a -60 °C durante 1 hora, uma solução de composto 2 (7,05 g, 18,9 mmols) em THF (23 mL) foi adicionada lentamente à solução. A mistura resultante foi agitada a -60 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada com água (15 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (petróleo: acetato de etila, 10:1) para fornecer o composto 3 (2,5 g, produção 26%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001323] Um frasco de base redonda de 100 mL secado por chama foi carregado com o composto 3 (2,11 g, 4,5 mmols) e THF anidroso (80 mL) sob atmosfera de N₂. A solução resultante foi agitada e resfriada para -70°C, e t-BuLi (1,3 M, em hexano 6,95 mL, 9 mmols, 2 eq.) foi adicionado gota a gota. Vermelho profundo foi observado durante a adição. A reação foi agitada mais 1 hora após a adição. A reação foi

saciada com MeOH (0,4 mL), e seguida por solução de HCl aquosa (2 M, 8 mL). A solução resultante foi concentrada para remover o solvente orgânico. O resíduo foi agitado em solução de HCl aquosa a 0,5 M (40 mL). A suspensão foi aquecida até o refluxo (banho de óleo 105 °C). A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. A massa foi lavada com H₂O. O sólido amarelo claro foi coletado e co-evaporado com MeOH duas vezes para remover a água para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para fornecer 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona (4) (450 mg, produção 35%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,80-8,01 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,00-7,18 (m, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,81 (brs, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H).

Exemplo I-8. Síntese de hidantoína 5 - Método 1



Procedimento para a preparação de composto 2

[001324] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 1 (1 g, 2,94 mmols), KCN (573 mg, 8,82 mmols) e (NH₄)₂CO₃ (2,82 g, 29,4 mmols) em formamida (30 mL). A mistura foi agitada a 110 °C durante 72 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e vertida em gelo (20 g). Após acidificação com solução de HCl concentrada (10 mL), a mistura resultante foi filtrada, e a massa filtrante foi dissolvida em acetato de etila (100 mL) e lavada com água (2 x 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada a

vácuo para fornecer o composto 2 (80 mg, produção 8%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 3

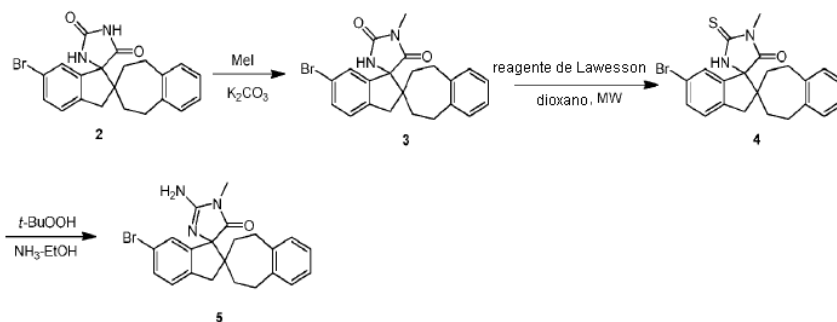
[001325] Uma suspensão de composto 2 (20 mg, 0,049 mmol) e reagente de Lawesson (20 mg, 0,049 mmol) em dioxano anidro (1 mL) foi agitada a 150 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC prep. para fornecer o composto 3 (20 mg, 96%) como um sólido amarelo.

[001326] A uma solução de composto 3 (20 mg, 0,047 mmol) em CH₃CN (2 mL) foi adicionado MeI (13,3 mg, 0,094 mmol) e K₂CO₃ (26 mg, 0,188 mmol). Após ser agitada a 60°C durante 10 minutos em micro-ondas, MeI adicional (13,3 mg, 0,094 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 80°C durante 10 minutos em micro-ondas, concentrada a vácuo para fornecer o composto 4 (25 mg, 100%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001327] Uma solução de composto 4 (40 mg, 0,088 mmol) e NH₄I (127 mg, 0,088 mmol) em NH₃/EtOH (5,0 N, 2 mL) foi agitada a 120°C em um reator de micro-ondas durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado CH₂Cl₂ (15 mL), e agitado durante 30 minutos. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto 5 (35 mg, produção 92%) como um sólido amarelo.

Exemplo I-9. Síntese de hidantoína 5 - Método 2



Procedimento para a preparação de composto 3

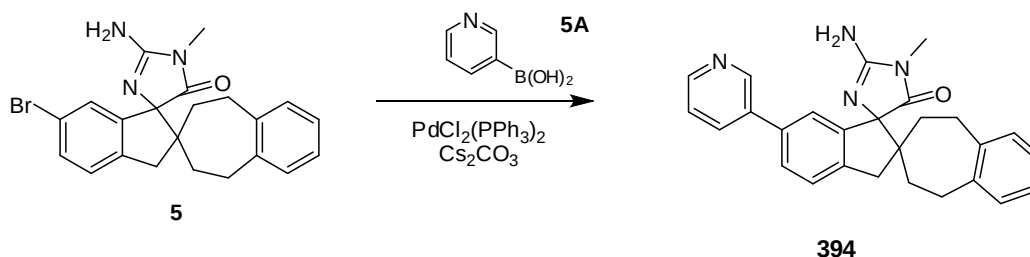
[001328] A uma solução de composto 2 (500 mg, 0,86 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (510 mg, 3,72 mmol) e MeI (350 mg, 0,86 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. À mistura foi adicionado água (50 mL), o precipitado foi coletado por filtração para coletar o sólido, que foi secado em vácuo para composto bruto 3 (300 mg, 58%) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001329] Uma mistura de composto 3 (300 mg, 0,42 mmol) e reagente de Lawesson (186 mg, 0,46 mmol) em dioxano (10 mL) foi aquecido a 150 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi resfriada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 4 (180 mg, 58%).

Procedimento para a preparação de composto 5

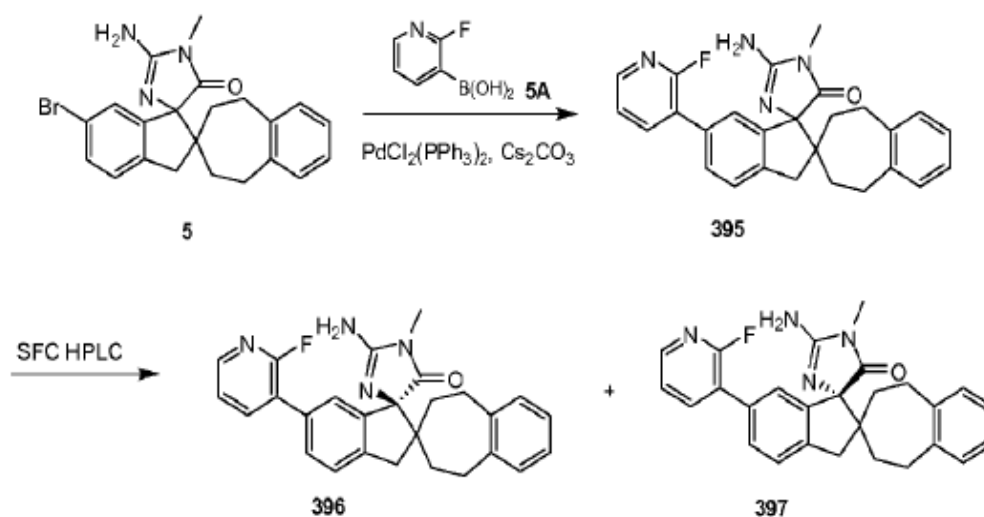
[001330] A uma solução de composto 4 (500 mg, 1,14 mmol) em uma mistura de MeOH (30 mL) e NH_3 -EtOH (6 mL) foi adicionado t-BuOOH (2 mL, 22,8 mmol, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água (25 mL) foi adicionado, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o resíduo que foi purificado por RP-HPLC para fornecer o composto 5 (250 mg, 52%) como um sólido branco.

Exemplo 335. Síntese de Composto 394

[001331] Uma solução contendo hidantoína 5 (25 mg, 0,057 mmol) e

composto 5A (11 mg, 0,089 mmol) em dioxano (1,5 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 0,4 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 15 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada por meio de uma almofada de celita curta. A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH, 10:1) e HPLC para fornecer o composto 394 (2,8 mg, produção 11%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,863 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,07-7,08 (m, 4H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,95-3,04 (m, 1H), 2,69-2,73 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H); 1,68 (s, 2H), 1,29-1,35 (m, 1H).

Exemplo 336. Síntese de compostos 395, 396 e 397



Procedimento para a preparação de composto 395

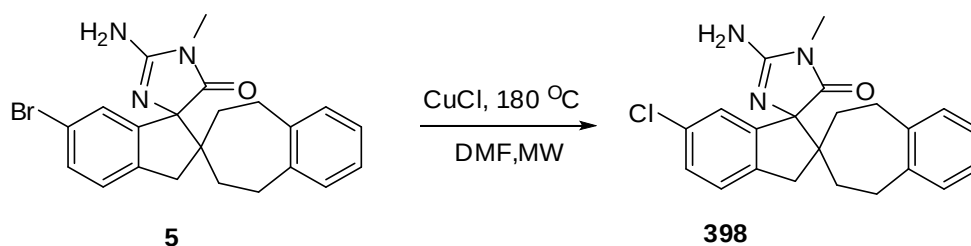
[001332] De acordo com uma síntese similar de composto 394, hindoína 5 (350 mg, 0,62 mmol), 1,4-dioxano (12 mL) foi reagido com

o composto 5A (175 mg, 1,24 mmol) para fornecer o composto 395 (80 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,921 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,47 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de compostos 396 e 397

[001333] O composto 395 (43 mg) foi purificado por SFC preparativa para fornecer dois enantiômeros de composto 396 (16 mg, 38%), LC-MS t_R = 1,033 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 2,630 min em 4 min cromatografia, ee = 100%. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (m, 2H); e composto 397 (19 mg, 44%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,028 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$. SFC: t_R = 3,1580 min em 4 min cromatografia, ee = 98,7%. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (m, 2H).

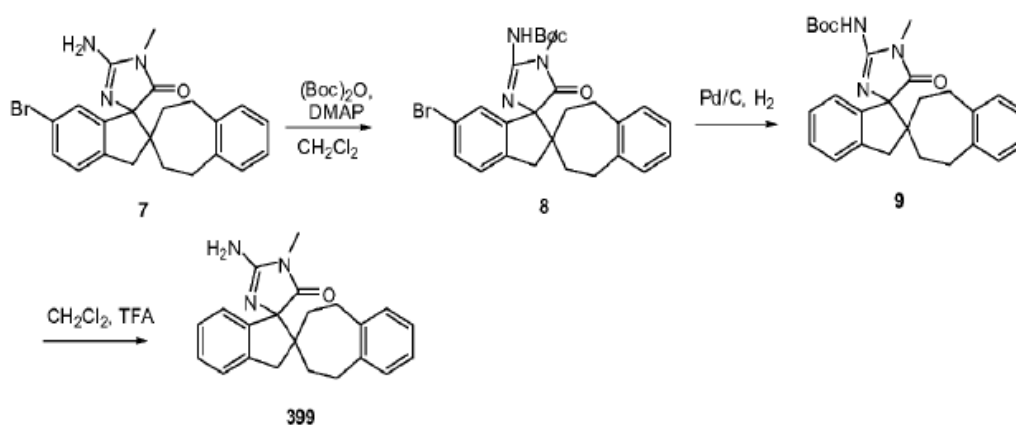
Exemplo 337. Síntese de Composto 398



[001334] A uma solução de composto 5 (20 mg, 0,047 mmol) em

DMF (4 mL) foi adicionado CuCl (64 mg, 0,85 mmol), a mistura resultante foi aquecida a 180 °C em um tubo CEM sob reator de micro-ondas durante 0,5 hora. Após resfriamento, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC básica preparativa para fornecer o composto 398 (8,4 mg, 31%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,062 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 380,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,28-7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,98-6,70 (m, 4H), 3,38-3,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 3H), 2,81-2,88 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,19-1,37 (m, 2H).

Exemplo 338. Síntese de Composto 399



Procedimento para a preparação de composto 8

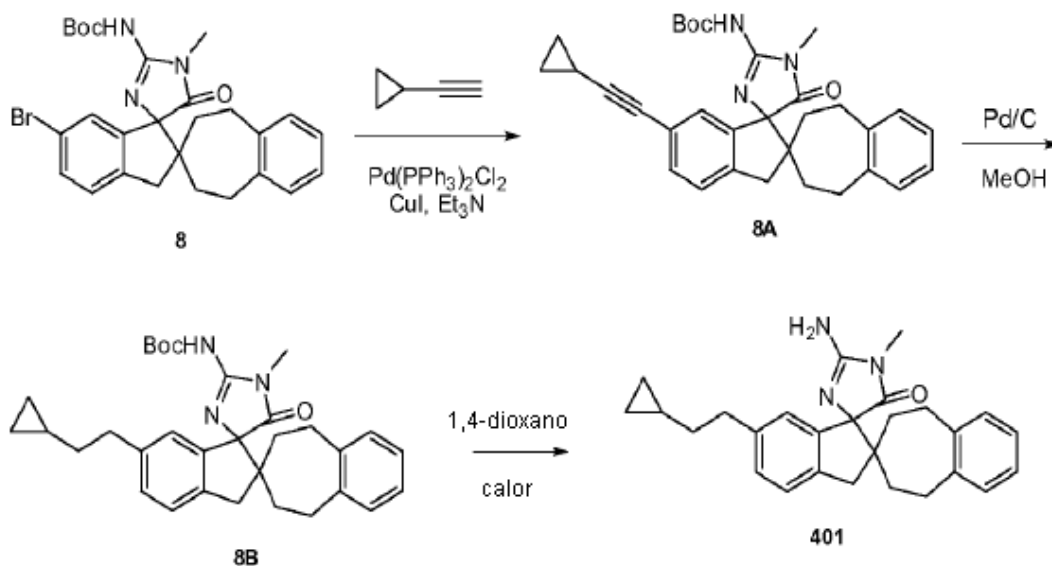
[001335] A uma solução de composto 7 (45 mg, 0,1 mmol) e DMAP (25 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionado $(Boc)_2O$ (45 mg, 0,2 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 2 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 4: 1) para fornecer o composto 8 (50 mg, 95%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 9

[001336] Uma solução de composto 8 (20 mg, 0,038 mmol) e Pd/C (4 mg) em MeOH (5 mL) foi agitada sob atmosfera de H_2 (10 Psi) a 25 °C

(m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H).

Exemplo 340. Síntese de Composto 401



Procedimento para a preparação de Composto 8A

[001339] Um frasco de fundo redondo de três gargalos secado em forno equipado com condensador foi carregado com o composto 8 (66 mg, 0,126 mmol), Et_3N (4 mL) e Et_2NH (0,8 mL) sob atmosfera de N_2 . A esta solução foi adicionado CuI (1,2 mg, 0,0063 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,4 mg, 0,0063 mmol). O sistema foi desgaseificado mais uma vez, em seguida acetileno de ciclopropila (0,8 mL, excesso) foi adicionado e a mistura foi agitada a 60 °C (banho de óleo) durante a noite. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi dividido com acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , e concentrada sob pressão reduzida até a secura. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 8A (50 mg, 78%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de Composto 8B

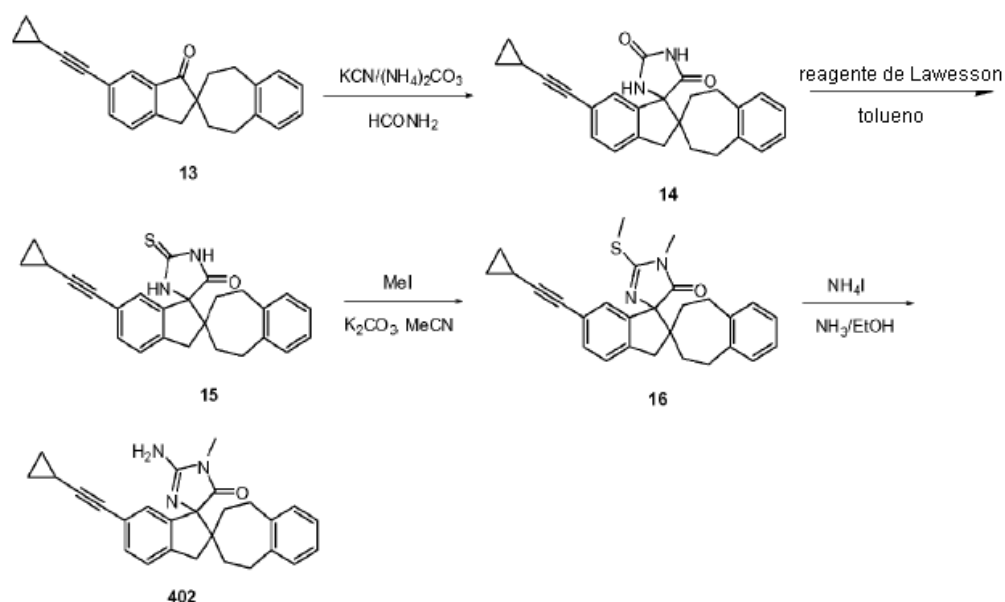
[001340] A uma solução de composto 8A (25 mg, 0,049 mmol) em

MeOH (3 mL) foi adicionado Pd/C (5 mg), a mistura foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (1 atm) durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita, o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 8A (8 mg, 32%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 401

[001341] Uma solução de composto 4 (8 mg, 0,002 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecido a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 15 minutos. O solvente foi removido por evaporação a vácuo para produzir o composto bruto, que foi purificado por HPLC para fornecer o composto 401 (4,5 mg, 52%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,193 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414 $[M+H]^+$; ¹H-RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 6,99 (s, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,86-3,10 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 3H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,27-1,48 (m, 4H); 0,67-0,68 (m, 1H), 0,38-0,40 (m, 2H), 0,01-0,03 (m, 2H).

Exemplo 341. Síntese de Composto 402



Procedimento para a preparação de composto 14

[001342] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 13 (0,40 g, 1,2 mmol), KCN (0,15 g, 2,4 mmols) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,0 g, 11,0 mmols) em formamida (20 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em água gelada (200 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL). A fase orgânica separada foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1 para fornecer o composto 14 (70 mg, 18%) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 1,40 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 15

[001343] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 14 (55 mg, 14 mmols), reagente de Lawesson (0,15 g, 0,37 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecido a 120 °C durante 6 horas. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 40 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (2: 1) para fornecer o composto 15 (25 mg, 43%) como um sólido amarelo.

[001344] LC-MS: t_R = 2,21 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 16

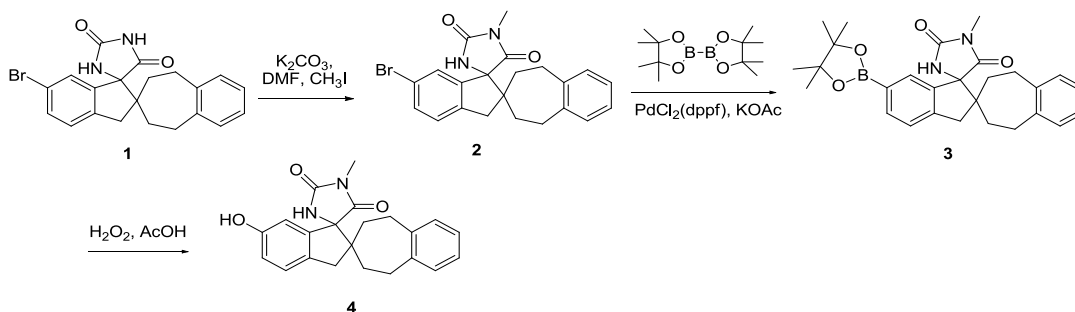
[001345] Uma mistura de composto 15 (25 mg, 0,061 mmol), iodo-metano (20 mg, 0,14 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em salmoura (30 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 10 mL). A fase orgânica separada foi seca-

da sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo, o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa eluindo com éter de petróleo: acetato de etila (10: 1) para fornecer o composto 16 (15 mg, 55%) como um sólido amarelo. LC-MS: $t_R = 2,25$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 402

[001346] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de composto 16 (15 mg, 0,034 mmol), NH_4I (30 mg, 0,21 mmol) e uma solução de NH_3 em etanol (2 mL). A mistura foi aquecida a 120°C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 402 (3,0 mg, 21%) com 99% de pureza como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,89$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,40 (s, 2H), 7,10-7,15 (s, 1H), 7,00-7,10 (s, 4H), 3,05-3,15 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 2H).

Exemplo I-10. Síntese de Intermediário hidantoína 4



Procedimento para a preparação de composto 2

[001347] A uma solução de composto 1 (200 mg, 0,49 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (200 mg, 1,46 mmol) e CH_3I (76 mg, 0,51 mmol). A mistura reacional foi agitada a 30°C durante 10 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de pe-

tróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 2 (175 mg, 85%) como um sólido branco.

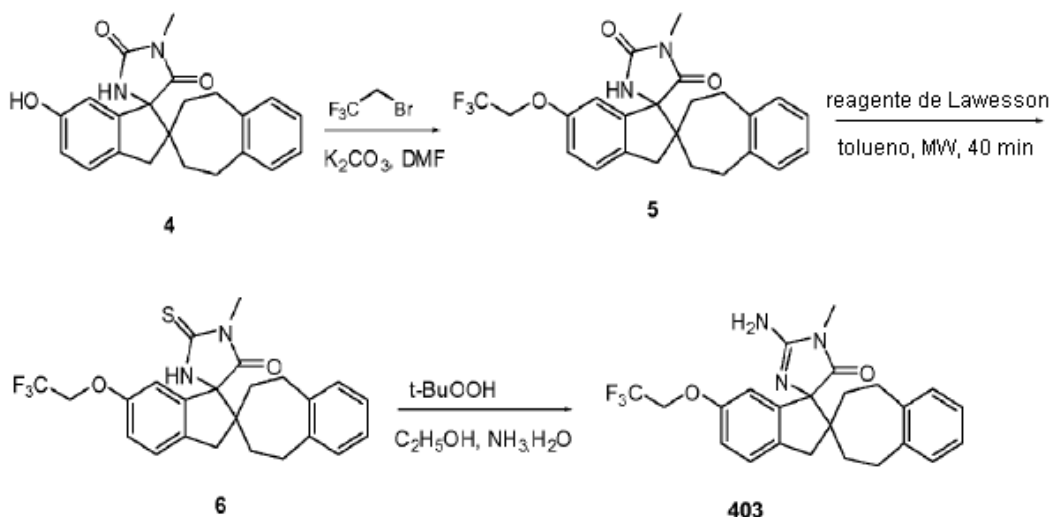
Procedimento para a preparação de composto 3

[001348] Uma suspensão de composto 2 (170 mg, 0,4 mmol), composto 2A (112 mg, 0,44 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (50 mg, 0,08 mmol) e KOAc (118 mg, 1,2 mmol) em 1,4-dioxano anidroso (6 mL) foi aquecido a 100 °C durante 60 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 3 (140 mg, 70%, 67% de pureza) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001349] A uma solução de composto 3 (140 mg, 0,39 mmol) em THF (8 mL) foi adicionado AcOH (1 mL) e H_2O_2 (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 10 horas. A mistura foi saciada pela adição de saturado NaHCO_3 (6 mL) e em seguida dividido entre EtOAc (2 x 20 mL) e água (10 mL). As camadas orgânicas foram coletadas e concentradas a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer hidantoína 4 (89 mg, 70%) como um óleo incolor.

Exemplo 342. Síntese de Composto 403



Procedimento para a preparação de composto 5

[001350] A uma solução de composto 4 (45 mg, 0,12 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado K_2CO_3 (35 mg, 0,25 mmol). Após agitar durante 5 minutos, 2-bromo-1,1,1-trifluoro-etano (30 mg, 0,18 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 horas. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 5 (31 mg, 78%) como um sólido branco.

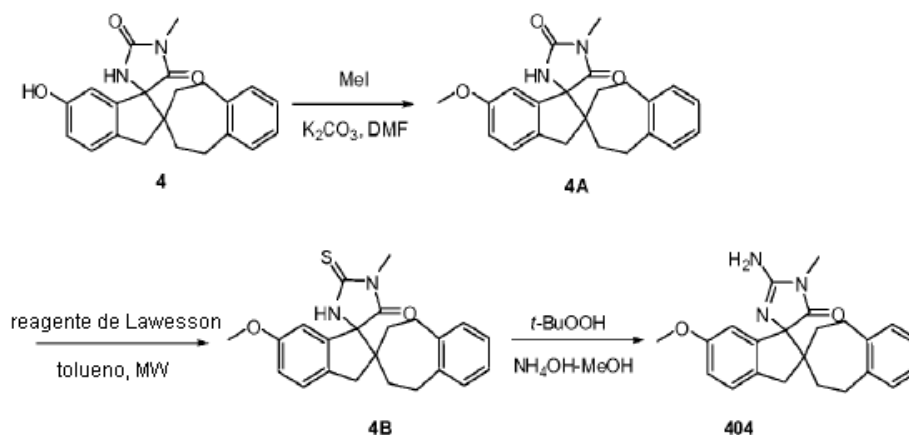
Procedimento para a preparação de composto 6

[001351] Uma suspensão de composto 5 (27 mg, 0,06 mmol) e reagente de Lawesson (24 mg, 0,06 mmol) em tolueno anidro (1 mL) foi aquecido a 130 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC prep. (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 6 (21 mg, 65%, 73% de pureza) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 403

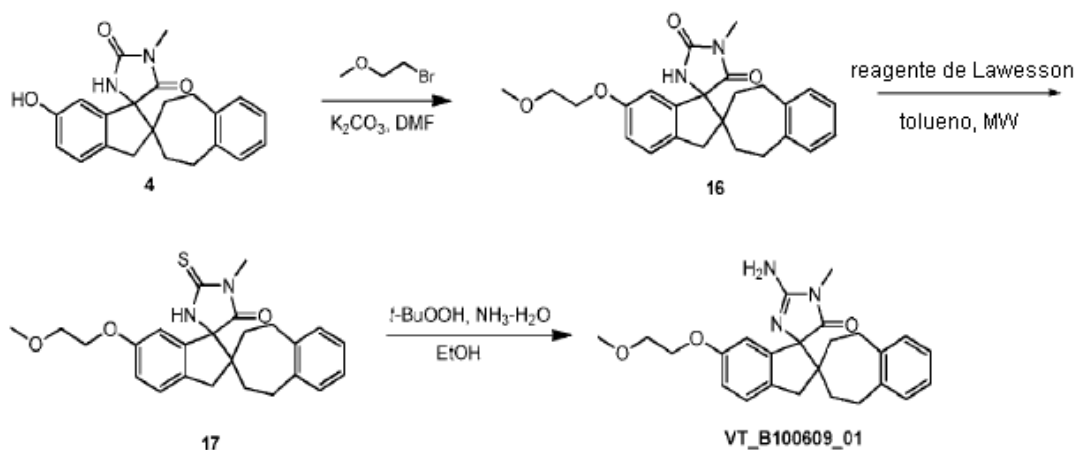
[001352] Uma solução de composto 6 (21 mg, 0,046 mmol), t-BuOOH (90 mg, 0,9 mmol), $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL) em EtOH (3 mL) foi agitada a 30 °C durante 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 403 (5,0 mg, 25%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,79 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 444,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,40-7,47 (d, 1H), 7,05-7,38 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 4,49-4,59 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,08-3,13 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 2H).

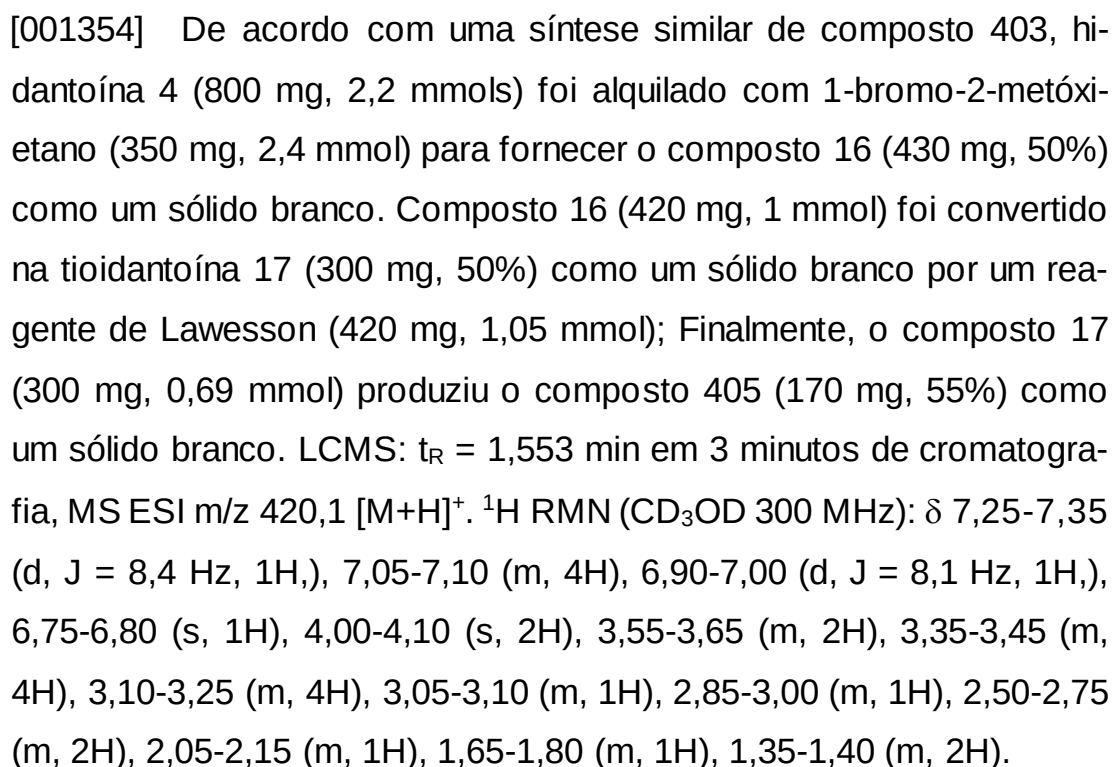
Exemplo 343. Síntese de Composto 404



[001353] De acordo com uma síntese similar de composto 403, hiantoína 4 (30 mg, 0,08 mmol) foi metilado com CH_3I (13 mg, 0,09 mmol) para fornecer o composto 4A (15 mg, 50%) como um sólido branco. Composto 4A (15 mg, 0,04 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (18 mg, 0,04 mmol) para fornecer o composto 4B (11 mg, 70%) como um sólido branco. Finalmente, o composto 4B (11 mg, 0,03 mmol) foi convertido no composto 404 (4,60 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,73$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 376,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,15-7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 6,70-6,75 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,45-6,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,60-3,65 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 4H), 2,75-2,90 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,50-1,60 (s, 2H), 1,10-1,20 (m, 1H).

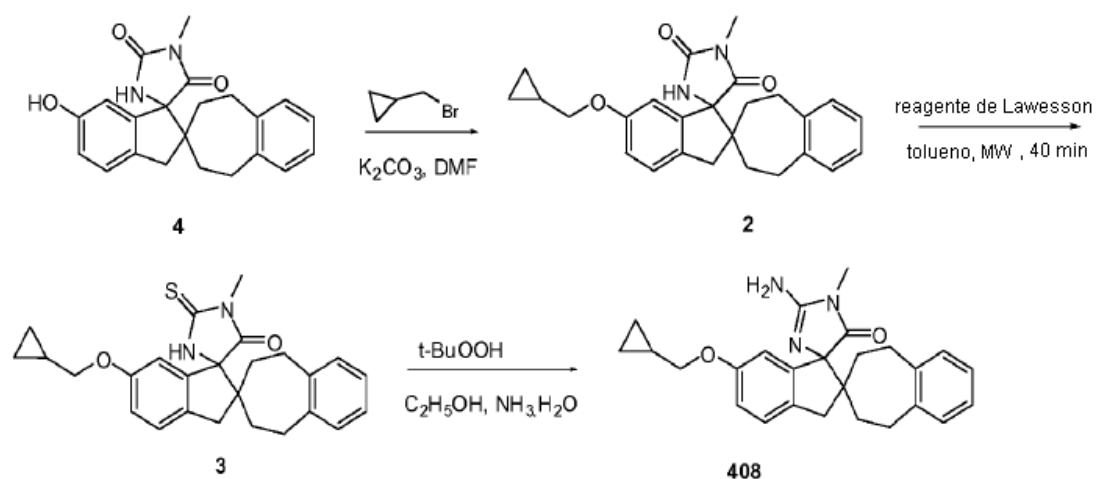
Exemplo 344. Síntese de Compostos 405, 406 e 407



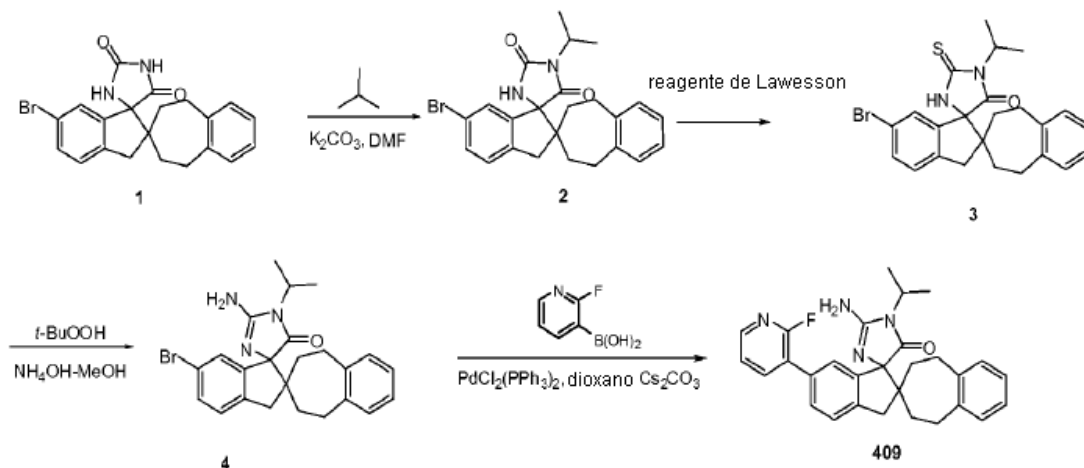


MHz): δ 7,25-7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05-7,10 (s, 4H), 6,90-7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,75-6,80 (s, 1H), 4,00-4,10 (s, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 4H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 2H).

Exemplo 345. Síntese de Composto 408



[001356] De acordo com uma síntese similar de composto 403, hidantoína 4 (44 mg, 0,12 mmol) reagida com bromometilciclopropano (24 mg, 0,18 mmol) para fornecer o composto 2 (29 mg, 61%) como um sólido branco. Composto 2 (22 mg, 0,05 mmol) foi em seguida convertido no tio-hidantoína 3 (19 mg, 85%, 90% de pureza) com um reagente de Lawesson (23 mg, 0,06 mmol) em tolueno anidro (2 mL), e o composto 3 foi também reagido com amônia sob condições de oxidação para fornecer o composto 408 como um sólido branco (7,20 mg, 40%). LCMS: $t_R = 1,81$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 416,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,31-7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 4H), 6,94-6,97 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,41-3,45 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 3,20-3,24 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,09-3,13 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 1H), 0,56-0,64 (m, 2H), 0,28-0,39 (m, 2H).

Exemplo 406. Síntese de Composto 409Procedimento para a preparação de composto 2

[001357] A uma solução de composto 1 (700 mg, 1,7 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (700 mg, 5,2 mmols). Após agitar durante 5 minutos, 2-iodo-propano (300 mg, 1,8 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 40 mL), o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 2 (410 mg, 52%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001358] Uma suspensão de composto 2 (180 mg, 0,4 mmol) e reagente de Lawesson (180 mg, 0,44 mmol) em tolueno seco (4 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 3 como um sólido branco (96 mg, 50%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

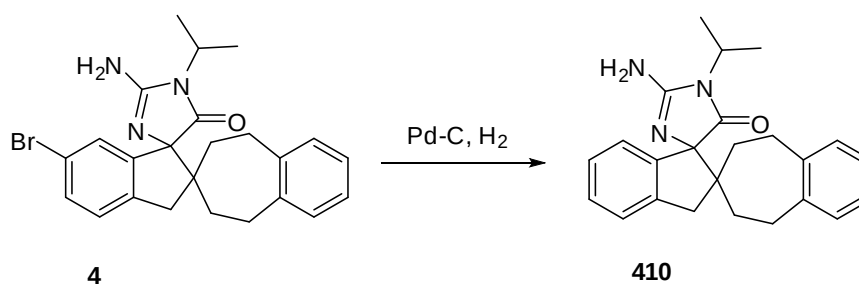
[001359] Uma solução de composto 3 (95 mg, 0,2 mmol), t -BuOOH (1,5 mL), $NH_3 \cdot H_2O$ (1,5 mL) em MeOH (8 mL) foi agitada a 25 °C durante 10 horas. Em seguida, a mistura foi concentrada a vácuo para

fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (eluente: diclorometano: MeOH = 12: 1) para fornecer o composto 4 (47 mg, 50%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,26 min, em 3 minutos de cromatografia; MS (ESI) m/z 452,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,15-7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 5H), 4,05-4,15 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,05-3,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,15-1,20 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 409

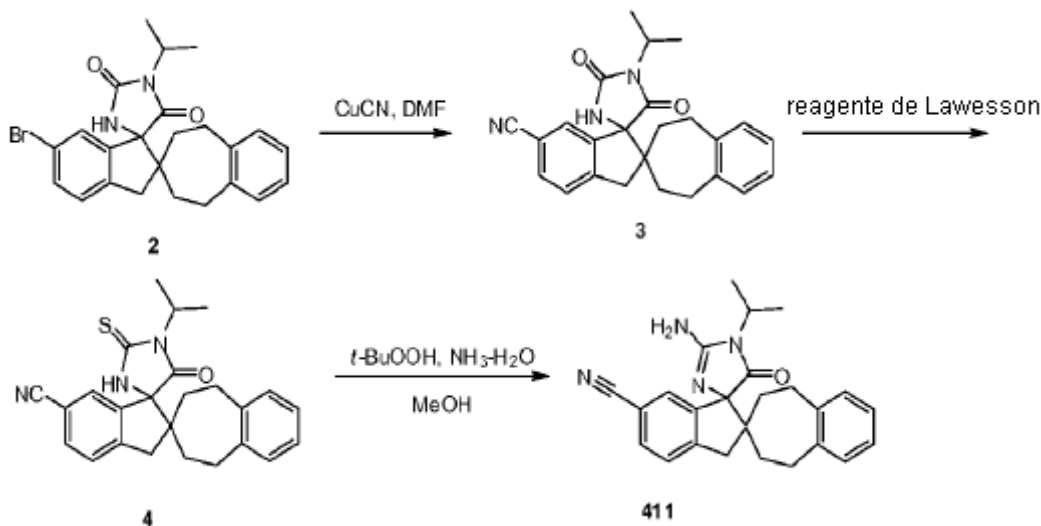
[001360] Uma suspensão de composto 4 (14 mg, 0,03 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridina borônico (5,5 mg, 0,03 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mg, $2,8 \times 10^{-3}$ mmol) e Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida a 120 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC prep. para fornecer o composto 409 (3,1 mg, 28%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,85 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 469,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,16-8,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,61-7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 4H), 4,21-4,26 (m, 1H), 3,53-3,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,28-3,34 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 8H).

Exemplo 347. Síntese de Composto 410



[001361] Uma solução de composto 4 descrita no exemplo 346 (10 mg, 0,022 mmol) e Pd/C (2 mg) em MeOH (4 mL) foi agitada a 25 °C sob H₂ (10 psi) durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (Diclorometano: MeOH = 12: 1) para fornecer o composto 410 (4,3 mg, 55%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,82 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 374,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,20-7,35 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 4,05-4,15 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,05-3,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,15-1,20 (m, 1H).

Exemplo 348. Síntese de Composto 411



Procedimento para a preparação de composto 3

[001362] A uma solução de composto 2 (100 mg, 0,22 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado CuCN (40 mg, 0,44 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,01 mmol) sob N₂ em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada 30 min a 180 °C em um reator de micro-ondas. Água (15 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC pre-

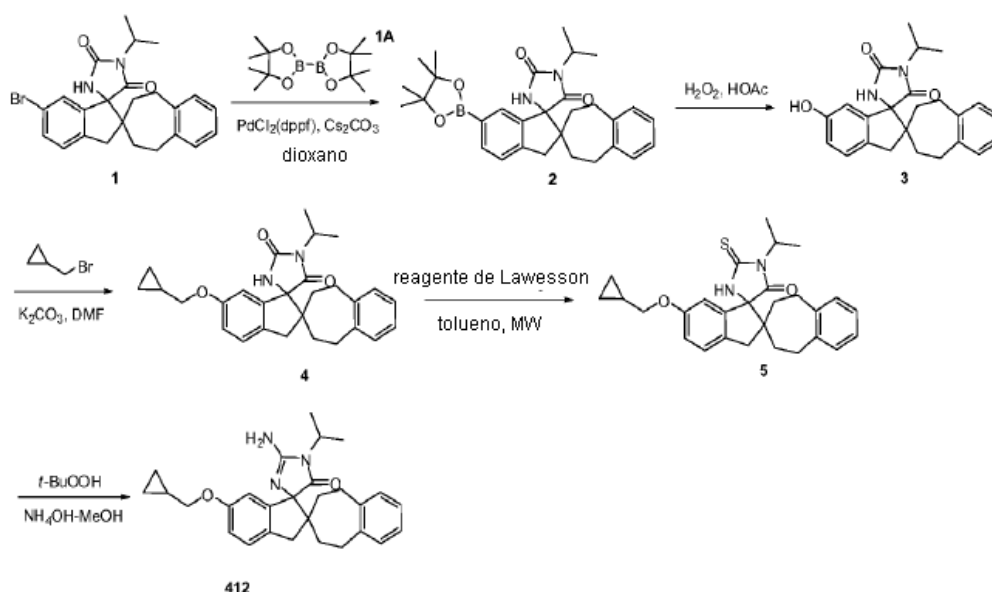
parativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 3 (46 mg, 52%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001363] Uma mistura de composto 3 (46 mg, 0,115 mmol) e reagente de Lawesson (70 mg, 0,175 mmol) em tolueno (2 mL) foi aquecida a 130 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas sob N₂. A mistura foi resfriada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 4 (19 mg, 40%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 411

[001364] A uma solução de composto 4 (19 mg, 0,045 mmol) em uma mistura de MeOH (10 mL) e NH₄OH (2 mL) foi adicionado t-BuOOH (0,5 mL, 65% em água). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Água (15 mL) e EtOAc (3 x 10 mL) foram adicionados, e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 411 (8,1 mg, 44%) como um sólido branco. LC-MS : t_R = 0,931 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 399 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,78 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 4,24 (m, 1H), 3,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H).

Exemplo 349. Síntese de Composto 412Procedimento para a preparação de Composto 2

[001365] Uma suspensão de composto 1 (220 mg, 0,48 mmol), composto 1A (185 mg, 0,73 mmol), PdCl₂(dppf) (70 mg, 0,1 mmol) e KOAc (150 mg, 1,5 mmol) em 1,4-dioxano seco (5 mL) foi aquecida sob 100 °C durante 60 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 2 (300 mg, produção crua 100%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de Composto 3

[001366] A uma solução de composto 2 (300 mg, 0,6 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado AcOH (1 mL) e H₂O₂ (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 10 horas. A mistura foi saciada com saturado NaHCO₃ (6 mL) e em seguida equilibrada entre EtOAc (2 x 20 mL) e água (10 mL). As camadas orgânicas foram coletadas e concentradas a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto 3 (70 mg, 35%) como um óleo incolor.

Procedimento para a preparação de Composto 4

[001367] A uma solução de composto 3 (35 mg, 0,09 mmol) em DMF

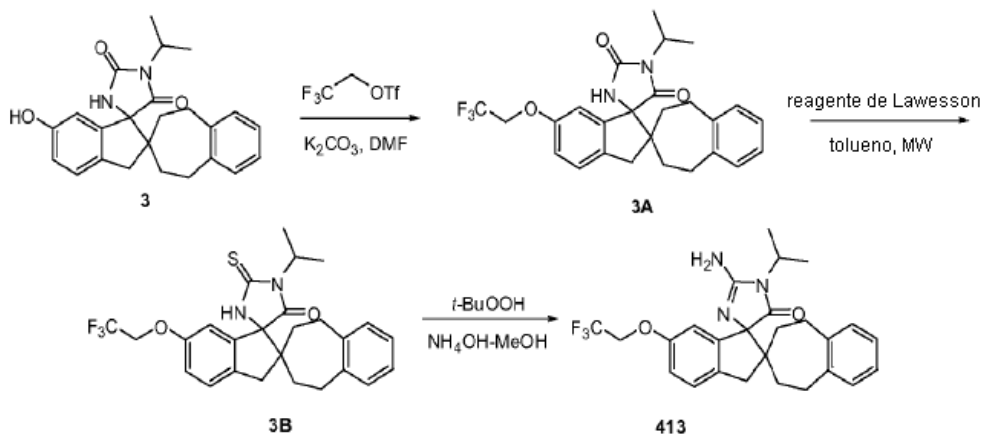
(4 mL) foi adicionado K_2CO_3 (40 mg, 0,30 mmol). Após agitar durante 5 minutos, bromometil-ciclopropano (13 mg, 0,10 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 10 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1) para fornecer o composto 4 (12 mg, 25%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 5

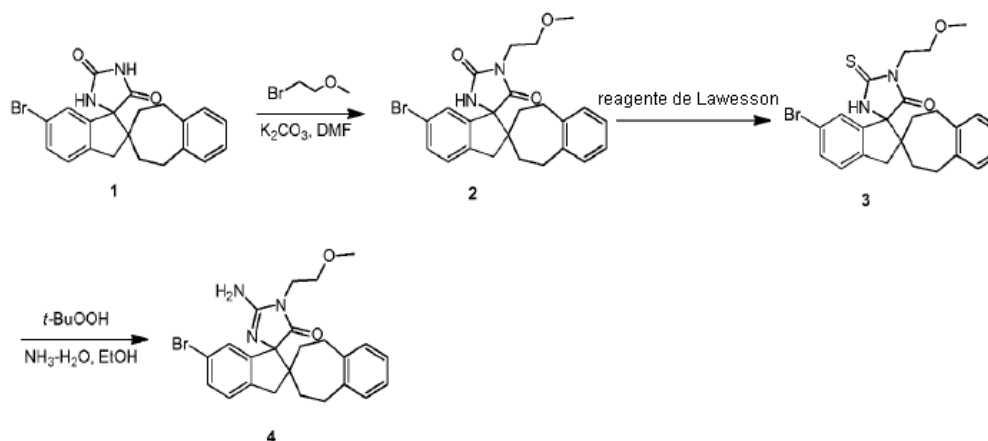
[001368] Uma suspensão de composto 4 (13 mg, 0,03 mmol) e reagente de Lawesson (13 mg, 0,03 mmol) em tolueno seco (1 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 40 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1) para fornecer o composto 5 (6 mg, 50%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 412

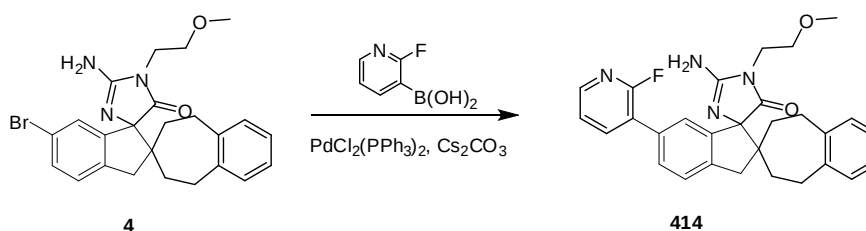
[001369] Uma solução de composto 5 (6 mg, 0,046 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 mL) em MeOH (2 mL) foi agitada a 25 °C durante 10 horas. Em seguida, a mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 412 (0,8 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,94 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 443,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,35-7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 6,85-6,90 (d, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,50-6,55 (s, 1H), 4,15-4,35 (m, 1H), 3,75-3,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20-3,30 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,05-3,15 (m 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,30-1,50 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H).

Exemplo 350. Síntese de Composto 413

[001370] De acordo com uma síntese similar de composto 412, composto 3 (35 mg, 0,09 mmol) foi alquilado com 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (23 mg, 0,10 mmol) para fornecer o composto 3a (18 mg, 45%) como um sólido branco. Uma suspensão de composto 3a (18 mg, 0,04 mmol) foi em seguida reagida com reagente de Lawesson (17 mg, 0,04 mmol) para fornecer o composto 3B (8 mg, 45%) como um sólido branco. Finalmente, composto 3B (8 mg, 0,016 mmol) foi convertido no composto 413 (1,90 mg, 25%) como um sólido branco. LC-MS: $t_R = 1,93$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 6,85-6,90 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 6,50-6,55 (s, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 1H), 3,75-3,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,20-3,30 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,05-3,15 (m 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,50-1,60 (s, 2H), 1,30-1,50 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 1H).

Exemplo I-11. Síntese de Hidantoína 4

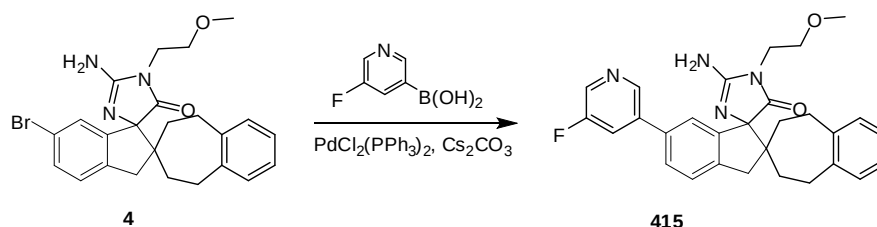
[001371] De acordo com uma síntese similar de composto 4 descrita no exemplo 346, o composto 1 (500 mg, 1,17 mmol) foi alquilado com 1-Bromo-2-metóxi-etano (180 mg, 1,3 mmol) para fornecer o composto 2 (360 mg, 65%) como um sólido branco. O composto 2 (200 mg, 0,43 mmol) foi reagido com reagente de Lawesson (190 mg, 0,47 mmol) para fornecer o composto 3 (84 mg, 50%) como um sólido branco, e o composto 3 (80 mg, 0,17 mmol) foi convertido em hidantoína 4 (55 mg, 70%) como um sólido branco.

Exemplo 351. Síntese de Composto 414

[001372] Uma suspensão de composto 4 (25 mg, 0,05 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridina borônico (10 mg, 0,06 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg, 0,005 mmol) e Cs_2CO_3 (0,2 mL, 2 N em água) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecida a 120 °C durante 15 minutos em reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 414 (5,0 mg, 20%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,086 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,20-

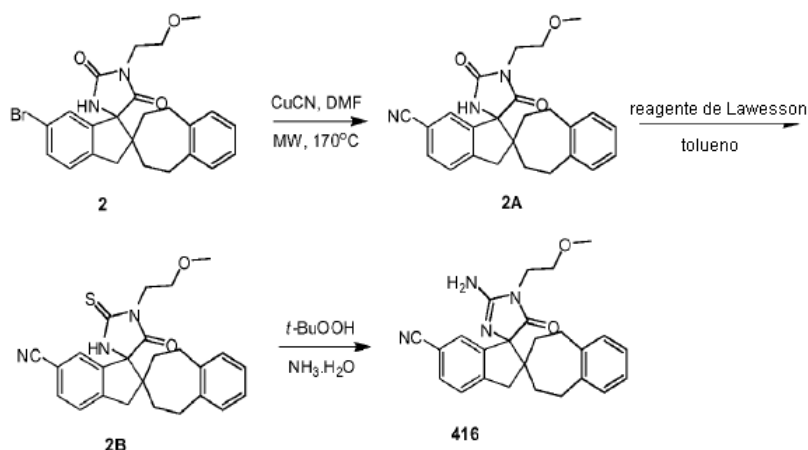
8,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,65-7,70 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,55-7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 3,80-4,00 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,30-3,35 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 2H).

Exemplo 352. Síntese de Composto 415



[001373] Seguindo uma síntese similar de composto 414, composto 4 (25 mg, 0,05 mmol) foi reagido com ácido 5-fluoro-3-piridina borônico (10 mg, 0,06 mmol) para fornecer o composto 415 (3,7 mg, 20%) como um sólido branco. LCMS: $t_R = 1,088$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 485,2$ $[M+H]^+$. ^{19}F RMN: (CD_3OD 19f): $\delta -128,50$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,20-8,25 (s, 1H), 8,50-8,55 (s, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 7,75-7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (s, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 1H).

Exemplo 353. Síntese de Composto 416



Procedimento para a preparação de composto 2A

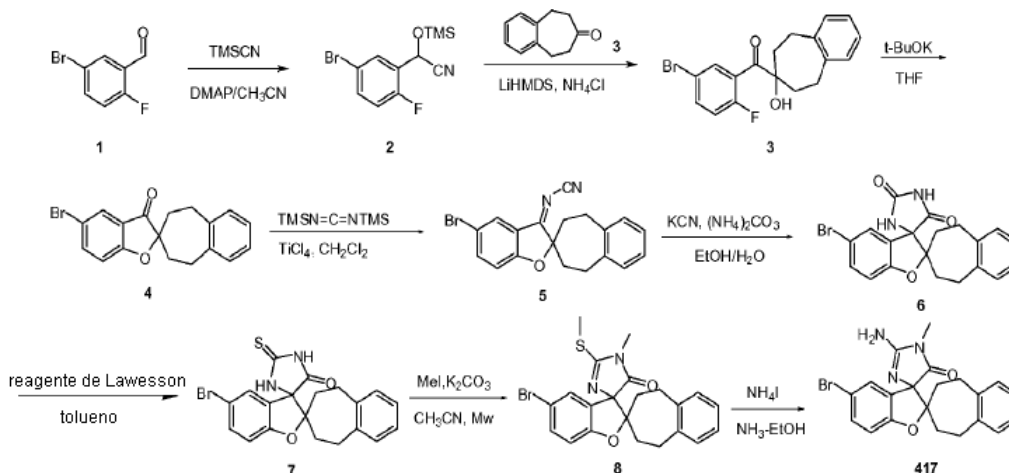
[001374] Uma suspensão de composto 2 (70 mg, 0,15 mmol), CuCN (27 mg, 0,30 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,02 mmol) em DMF anidroso (2 mL) foi aquecida a 180 °C durante 45 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etila = 1: 1) para fornecer o composto 2A (34 mg, 55%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 2B

[001375] Uma suspensão de composto 2A (34 mg, 0,08 mmol) e reagente de Lawesson (35 mg, 0,09 mmol) em tolueno anidroso (2 mL) foi aquecida sob 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3: 1) para fornecer o composto 2B (16 mg, 40%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 416

[001376] Uma solução de composto 2B (16 mg, 0,04 mmol), t-BuOOH (0,5 mL), NH₃.H₂O (0,5 mL) em EtOH (2 mL) foi agitada a 20 °C durante 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 416 (1,70 mg, 10%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,028 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 415,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,50-7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (s, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H).

Exemplo 354. Síntese de Composto 417**Procedimento para a preparação de composto 2**

[001377] A uma solução de composto 1 (4,27 g, 21 mmols) e DMAP (0,029 g, 0,24 mmol) em CH₃CN anidroso (40 mL) foi adicionado TMS-CN (2,82 g, 28,4 mmols) por meio de uma seringa sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 4h em temperatura ambiente, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 2 (6,35 g, 100%) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001378] A uma solução de composto 2 (6,35 g, 21 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado LiHMDS (1 M em THF, 22 mL, 22 mmols) por meio de uma seringa a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora, uma solução de composto 2A (3,31 g, 20,66 mmols) em THF (32 mL) foi adicionada gota a gota a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C durante 1,5 h em seguida saciada pela adição de uma solução de NH₄Cl saturado (50 mL), a mistura resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 mL), secada sobre sulfato de sódio, concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: THF = 40: 1) para fornecer o composto 3 (3,21 g, 42%)

como um sólido amarelo claro.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001379] A uma solução de composto 3 (3,21 g, 8,8 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado t-BuOK (1,19 g, 10,6 mmols). A mistura reacional foi aquecida até o refluxo durante 50 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (30 mL), extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 30 mL), secadas sobre sulfato de sódio, concentradas a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 40: 1) para fornecer o composto 4 (1,57 g, 51%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001380] A uma solução de composto 4 (800 mg, 2,34 mmols) em CH₂Cl₂ (16 mL) foi adicionado TiCl₄ (4,10 mL, 1,0 M in diclorometano, 4,10 mmols) gota a gota. Após agitar durante 1 h em temperatura ambiente, bis-trimetilsililcarbodiimida (1,20 g, 6,45 mmols) foi adicionado, e a mistura final foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada pela adição de água gelada (30 mL) e agitada por 15 min, extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o composto 5 (840 mg, bruto) que foi usado para a etapa seguinte .

Procedimento para a preparação de composto 6

[001381] A uma solução de composto 5 (840 mg, 2,30 mmols) em EtOH (8 mL) e H₂O (8 mL) foi adicionado KCN (596 mg, 9,18 mmols) e (NH₄)₂CO₃ (2,23 g, 23 mmols). A reação foi aquecida a 75 °C durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e foi dissolvida em EtOAc (200 mL), lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 6 (800 mg, 80% bruto) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆ 300 MHz): δ 11,02

(s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 7

[001382] A uma solução de composto 6 (600 mg, 1,46 mmol) em tolueno (24 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (647 mg, 1,60 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 40 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 20: 1) para produzir o composto 7 (570 mg, 90%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 8

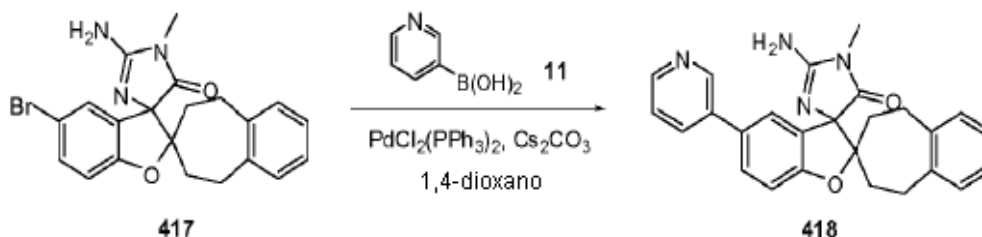
[001383] A uma solução de composto 7 (570 mg, 1,33 mmol) em CH₃CN (45 mL) foi adicionado K₂CO₃ (554 mg, 3,99 mmols) seguido por Mel (1,17 g, 7,97 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos e em seguida a 100 °C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 30: 1) para produzir o composto 8 (420 mg, 69%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 6,82 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,62-2,39 (m, 7H), 1,67 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 417

[001384] A uma solução de composto 8 (20 mg, 0,044 mmol) em NH₃-EtOH (2 mL) foi adicionado NH₄I (52 mg, 0,35 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para produzir o composto 417 (4,2 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,199$ min em 2 minutos de cromatografia, m/z 428,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,19 (s, 4H), 6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,73-2,55 (m,

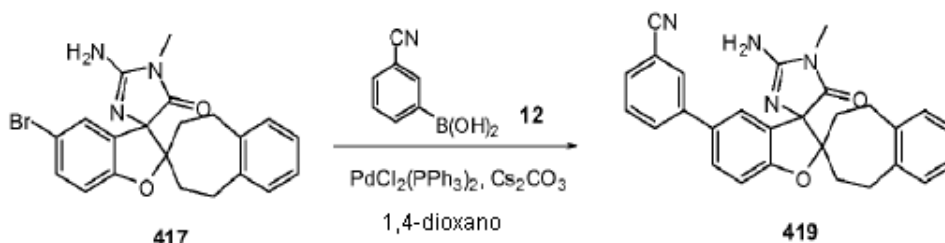
4H), 2,23 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H).

Exemplo 355. Síntese de Composto 418



[001385] A uma solução de composto 417 (40 mg, 0,094 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado o composto 11 (23 mg, 0,19 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg) e aq. Cs_2CO_3 (0,1 mL, 2M in H_2O). A mistura reacional foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 418 (8 mg, 20%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,016 min em 2 minutos de cromatografia, m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 8,93 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,22-7,11 (m, 5H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 2H).

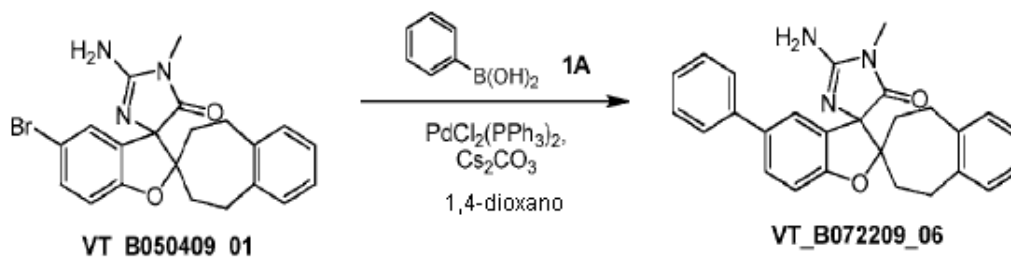
Exemplo 356. Síntese de Composto 419



[001386] De acordo com uma síntese similar de composto 418, composto 417 (20 mg, 0,047 mmol) foi reagido com o composto 12 (14 mg, 0,094 mmol) para fornecer o composto 419 (7,5 mg, 36%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,237 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,77-7,59 (m, 4H), 7,14 (m, 5H), 3,46 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,69

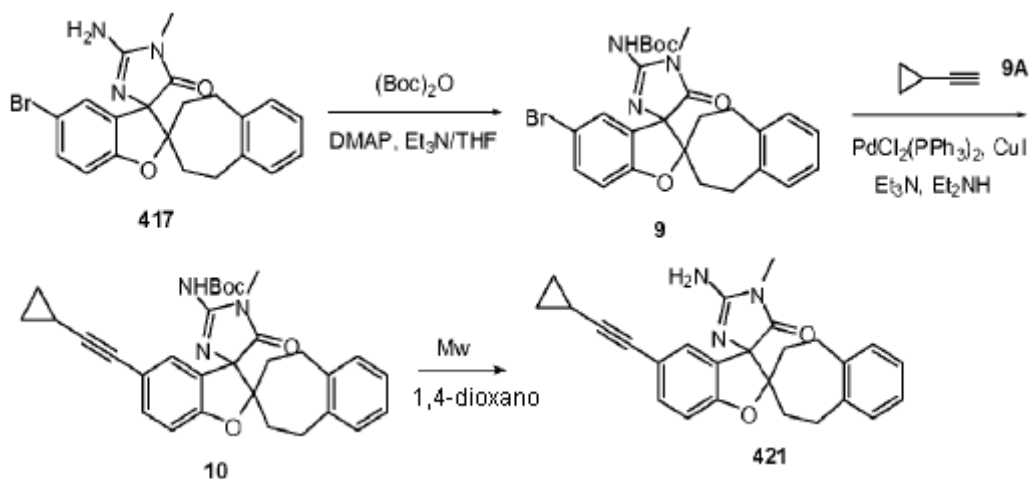
(m, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2).

Exemplo 357. Síntese de Composto 420



[001387] De acordo com uma síntese similar de composto 418, composto 417 (20 mg, 0,047 mmol) foi acoplado com o composto 1A (12 mg, 0,094 mmol) para fornecer o composto 420 (6,1 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,265 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 424,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,38-7,43 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,06-7,07 (s, 1H), 6,97 (s, 4H), 6,87-6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Exemplo 358. Síntese de Composto 421



Procedimento para a preparação de composto 9

[001388] A uma solução de composto 417 (50 mg, 0,12 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado $(Boc)_2O$ (32 mg, 0,14 mmol), Et_3N (14 mg, 0,14 mmol) e DMAP (5 mg, 0,04 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter

de petróleo: EtOAc = 5: 1) para fornecer o composto 9 (60 mg, 99%) como um sólido branco.

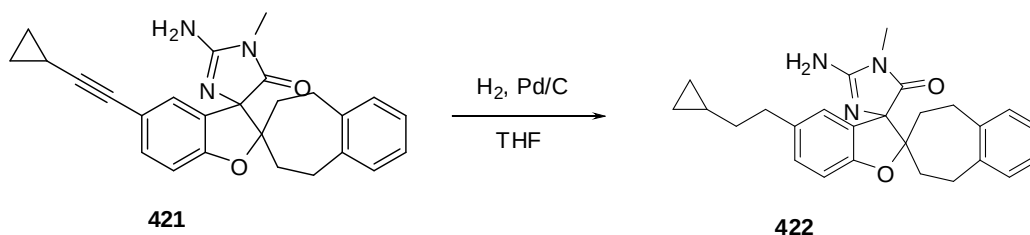
Procedimento para a preparação de composto 10

[001389] A uma solução de composto 9 (60 mg, 0,11 mmol) em Et₃N (5 mL) e Et₂NH (1 mL) foi adicionado CuI (22 mg, 0,11 mmol) e PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0,046 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi selada e 9A (75 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 4: 1) para fornecer o composto 10 (38 mg, 65%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 7,03 (s, 1), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,14 (m, 1H) 1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 421

[001390] O composto 10 (38 mg, 0,074 mmol) foi dissolvido em 1, 4-dioxano (1 mL) e aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 15 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para produzir o composto 421 (12 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,257 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 412,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 300 MHz): δ 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (s, 4H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

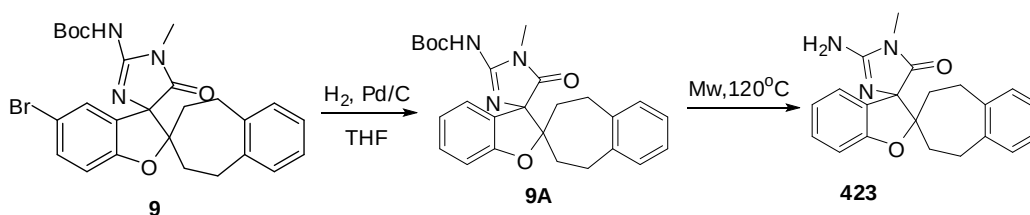
Exemplo 329. Síntese de Composto 422



[001391] A uma solução de composto 421 (10 mg, 0,0243 mmol) em

THF (3 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de H₂ em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 422 (3 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,305 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 416,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 5H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,63 (m, 5H), 2,26 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 4H), 0,66 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 330. Síntese de Composto 423



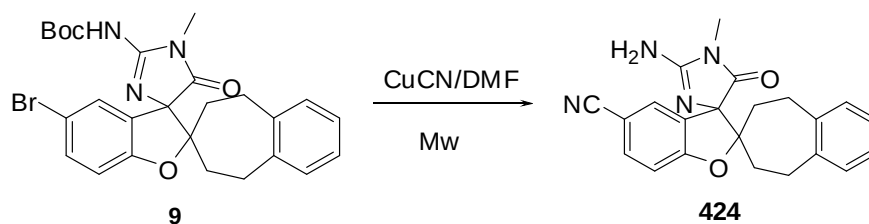
Procedimento para a preparação de composto 9A

[001392] A uma solução de composto 9 (22 mg, 0,043 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de H₂ em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 9A (11 mg, 60%).

Procedimento para a preparação de composto 423

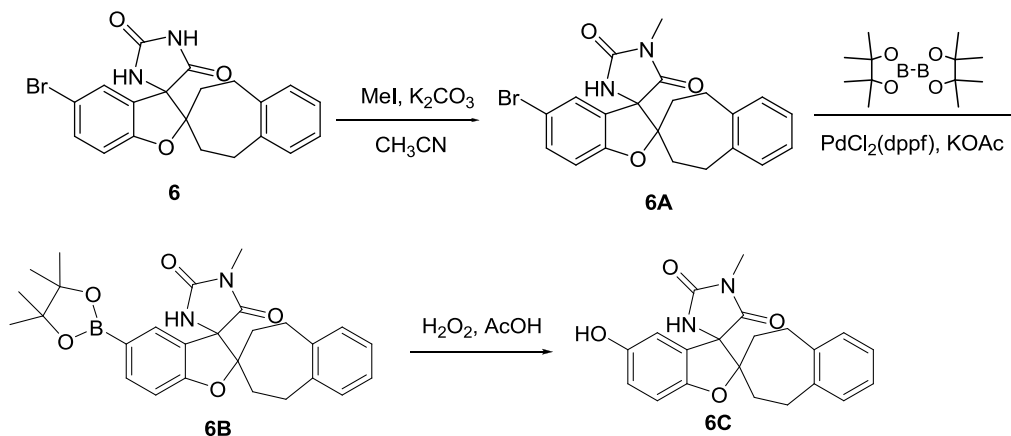
[001393] O composto 9A (11 mg, 0,024 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1 mL) e aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 15 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 423 (3 mg, 19%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,145 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 348,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,31 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Exemplo 361. Síntese de Composto 424



[001394] A uma solução de composto 9 (30 mg, 0,057 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado CuCN (25 mg, 0,29 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mg) sob N₂. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante 1 hora. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 424 (3 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,148 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 373,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,83 (m, 2H), 7,16 (m, 5H), 3,43 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,27-1,56 (m, 2H).

Exemplo I-12. Síntese de hidantoína 6C



Procedimento para a preparação de composto 6A

[001395] A uma solução de composto 6 (820 mg, 1,99 mmol) em DMF (10 mL) e CH₃CN (10 mL) foi adicionado o composto K₂CO₃ (332 mg, 2,39 mmol) e MeI (0,18 mL, 2,99 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. CH₃CN foi removida e água (80 mL) foi adicionado, extraída com EtOAc (50 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre

Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 10: 1) para fornecer o composto 6A (650 mg, 77%).

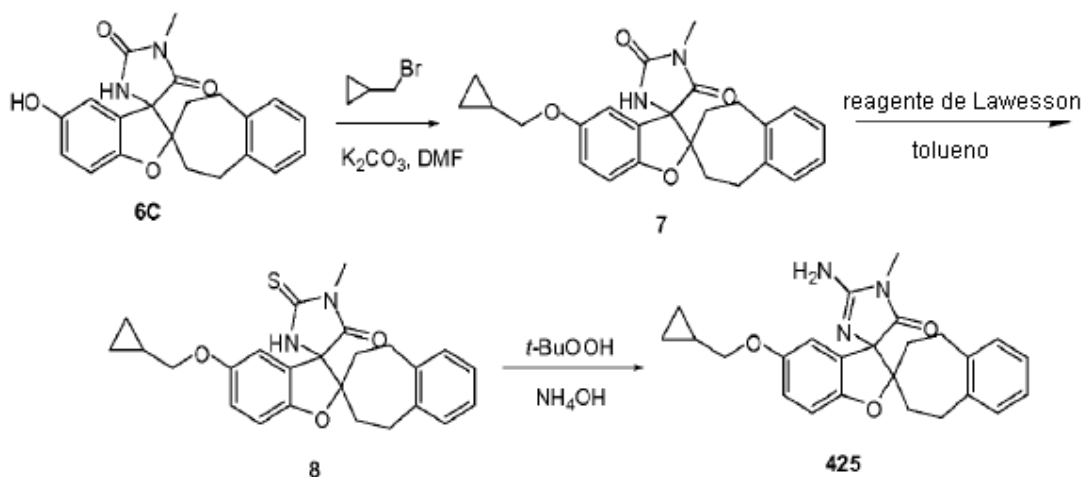
Procedimento para a preparação de composto 6B

[001396] A uma solução de composto 6A (560 mg, 1,526 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) foi adicionado 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (465 mg, 1,831 mmol), KOAc (449 mg, 4,578 mmols) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida a 100 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 6B (1 g, bruto), que foi usado para a etapa seguinte .

Procedimento para a preparação de composto 6C

[001397] A uma solução de composto 6B (1g, bruto) em THF (80 mL) foi adicionado H_2O_2 (1,5 mL) e HOAc (5 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com solução de NaHSO_3 (50 mL). Após agitar durante 30 minutos, a mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para produzir o composto 6C (400 mg com 50% de pureza).

Exemplo 362. Síntese de Composto 425



Procedimento para a preparação de composto 7

[001398] A uma solução de composto 6C (150 mg, 0,206 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (34 mg, 0,24 mmol) seguido por (bromometil)ciclopropano (42 mg, 0,309 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Água foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (20 mL x 2). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para produzir o composto 7 (40 mg, 47%) como um sólido branco. ^1H RMN ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 7,18 (s, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,64 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 8

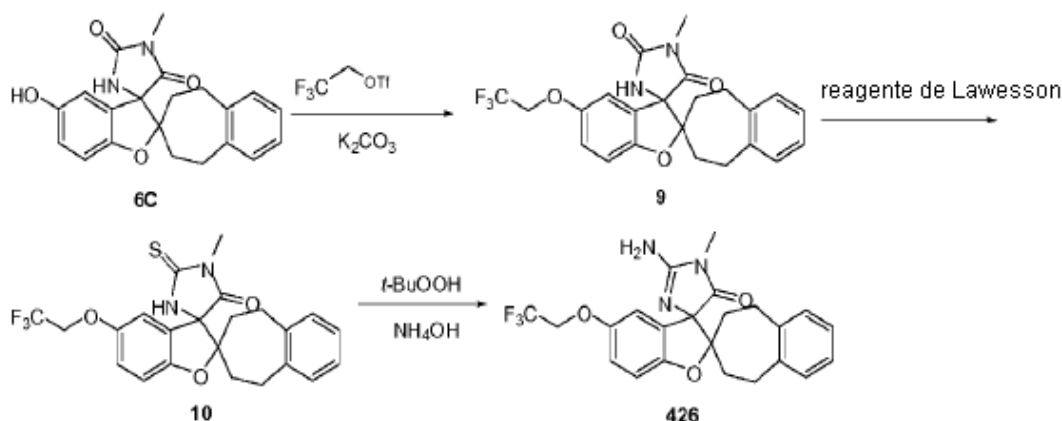
[001399] A uma solução de composto 7 (40 mg, 0,0957 mmol) em tolueno seco (1 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (58 mg, 0,143 mmol) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 60 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 8 (24 mg, 57%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 425

[001400] A uma solução de composto 8 (24 mg, 0,055 mmol) em MeOH (3 mL) e $NH_3 \cdot H_2O$ (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (162 mg, 1,11 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 425 (9,0 mg, 39%) como um sólido branco; LC-MS t_R = 1,231 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 418,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,13 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 3,79

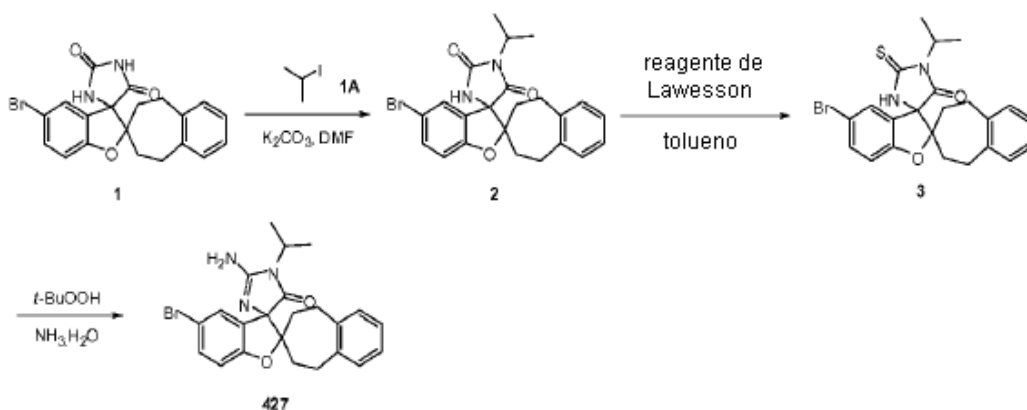
(d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,32 (m, 2H).

Exemplo 363. Síntese de Composto 426



[001401] De acordo com uma síntese similar de composto 425, composto 6C (100 mg, 0,137 mmol) foi alquilado com trifluorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetila (96 mg, 0,412 mmol) para fornecer o composto 9 (35 mg, 81%) como um sólido branco, ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,19 (s, 4H), 6,87 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,64-2,47 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). Composto 9 (35 mg, 0,0783 mmol) foi em seguida reagido com reagente de Lawesson (47 mg, 0,117 mmol) sob N_2 para fornecer o composto 10 (29 mg, 81%) como um sólido branco. Finalmente, o composto 10 (29 mg, 0,063 mmol) foi convertido no composto 426 (8,0 mg, 29%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,241$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,05 (m, 6H), 6,94 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,62-2,47 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -70,293, -71,342

Exemplo 364. Síntese de Composto 427



Procedimento para a preparação de composto 2

[001402] A uma solução de composto 1 (100 mg, 0,243 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (41 mg, 0,292 mmol) e 2-iodopropano (1A) (45 mg, 0,267 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Água (15 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 2 (68 mg, 62%) como um sólido branco. ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (m, 5H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (m, 6H).

Procedimento para a preparação de composto 3

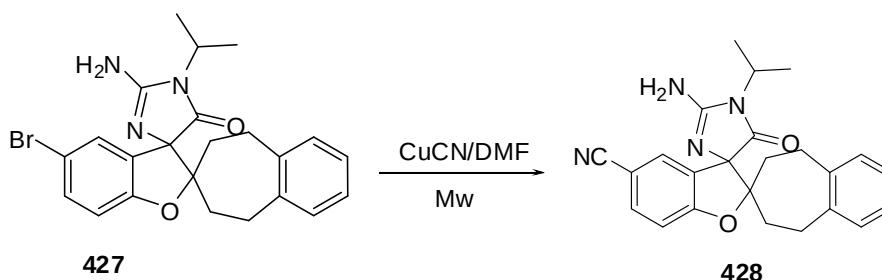
[001403] A uma solução de composto 2 (68 mg, 0,149 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (91 mg, 0,224 mmol) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 3 (46 mg, 66%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 427

[001404] A uma solução de composto 3 (46 mg, 0,0977 mmol) em

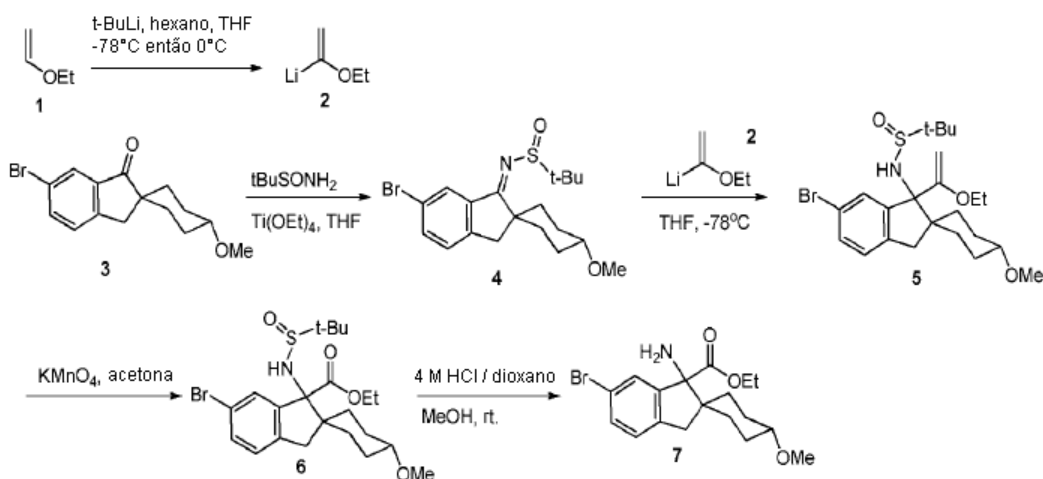
MeOH (3 mL) e $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (286 mg, 1,95 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 427 (13 mg, 30%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,278 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 454,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,77-2,53 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 6H).

Exemplo 365. Síntese de Composto 428



[001405] A uma solução de composto 427 (30 mg, 0,066 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado CuCN (40 mg, excesso) sob N_2 . A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante 1 hora. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 428 (2,1 mg, 8%). LC-MS t_R = 1,223 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,81 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 4,26 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,49 (m, 6H).

Exemplo I-13. Síntese de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1s,4s)-etila (7) - Método 1



Etapa 1: Preparação de N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4)

[001406] A uma solução de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (3) (923 mg, 2,99 mmols) e 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,450 g, 11,96 mmols, 4 eq.) em THF anidroso (75 mL) foi adicionado $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,46 g, 4,96 mL, 23,92 mmols, 8,0 eq). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante a noite. LC-MS mostrou aproximadamente 45% de conversão. Após mais 8 horas, mais nenhuma melhora. À mistura em refluxo foi adicionado 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,725 g, 5,98 mmol, 2 eq.) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,73 g, 2,5 mL, 11,96 mmol, 4,0 eq) e seguido por mais porções iguais de 2-metilpropano-2-sulfinamida e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ após 14 horas. A mistura reacional foi refluxada durante mais 2 dias, 93% de conversão obtidos neste ponto. A reação foi saciada com salmoura (3 mL) após resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por mais 30 minutos antes de ser filtrada através de uma almofada curta de Celite®. A massa filtrante foi lavada com EA, e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel. A fração de produto desejado com 2-metilpropano-2-sulfinamida foi dissolvido em EA (100 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (45 mL), NaOH a 1 M (40 mL) e salmoura sucessivamente. O solvente foi removido sob pressão reduzida após secado sobre Na_2SO_4 e filtrado para produzir

0,968 g do produto desejado 4 como um sólido amarelo claro. MS ESI +ve m/z 412 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparação de N-(6'-bromo-1'-(1-etoxivinil)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5)

[001407] À solução de etil vinil éter (1) (269 mg, 357 µL, 3,73 mmols, 5 eq.) em THF seco (10 mL) esfriado para -78°C sob N₂ foi adicionado t-BuLi a 1,7 M em heptanos (1,75 mL, 2,98 mmols, 4 eq.) gota a gota em 10 minutos. A temperatura da solução¹ clara amarela resultante foi deixada aquecer para 0°C lentamente em 30 minutos. Removendo gelo seco e adicionando água ao banho de gelo seco - acetona, finalmente o banho de resfriamento foi substituído com um banho de água gelada. A cor mudou de amarelo para quase incolor após ser agitada aprox. 5 minutos a 0°C. Em seguida, a solução de reagente de lítio (2) foi resfriada para -78°C novamente e canulada para uma solução de material de partida 4 (307,5 mg, 0,746 mmol) em THF seco (5 mL) a -78°C com pressão positiva. A mistura resultante foi agitada nesta temperatura durante mais 30 minutos. A reação foi saciada com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com éter e EA, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas, e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para gerar espuma não totalmente branca, que foi purificada por cromatografia rápida em sílica-gel 9:1 eluída com EA em hexano (0 a 40%) para produzir o produto desejado 5 e seus diastereômeros em uma relação (321 mg, produção de 89%). MS ESI +ve m/z 484 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparação de 6'-bromo-1'-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (6)

[001408] A uma solução de N-(6'-bromo-1'-(1-etoxivinil)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)-2-metilpropano-2-

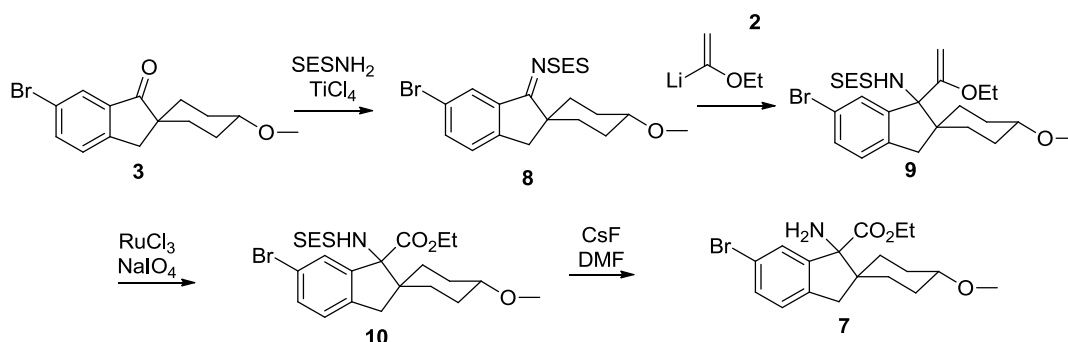
sulfonamida (5) (200 mg, 0,48 mmol) em acetona (15 mL) em temperatura ambiente (23°C) foi adicionado uma solução de KMnO_4 (5,8 mL, preparada dissolvendo-se 9,5 g of KMnO_4 in 100 mL de H_2O). A mistura foi agitada temperatura ambiente durante 16 horas. Outra porção de solução de KMnO_4 (2,2 mL) foi adicionado e agitada mais 12 horas. A reação foi saciada com 5% NaHSO_3 , agitando até solução transparente incolor ser obtida antes de combinada. As fases orgânicas combinadas foram extraídas com EA 2 vezes, lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , evaporadas após a filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel eluído com EA em hexano (0-60%) para produzir o éster de amino desejado (6) (62,8 mg, 31%). MS ESI +ve m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4: Preparação de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (7)

[001409] A uma solução de 6'-bromo-1'-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (6) (62,8 mg, 0,129 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado uma solução de HCl a 4 M em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo 7 foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 382 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO I-14

Síntese de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1s,4s)-etila (7) - Método 2



Etapa 1. N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (8)

[001410] A uma mistura de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (3) (0,9822 g, 3,18 mmols, 1,0 equiv) e 2-(trimetilsilil) etanosulfonamida (SESNH₂) (0,6338 g, 3,50 mmols, 1,1 equiv.) em ClCH₂CH₂Cl (10 mL), resfriada para 0 °C, foramn sucessivamente adicionados Et₃N (0,9 mL, 6,46 mmols, 2,0 equiv) e TiCl₄ (1,0 M em CH₂Cl₂, 3,4 mL, 3,4 mmols, 1,1 equiv.). Após 10 minutos, o banho de gelo foi removido. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida aquecida a 110 °C durante 42 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, saciada com água, e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos / acetato de etila para produzir 1,3685 g (91%) de N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (8) como um sólido. LC-MS t_R = 2,31 minutos em 3 minutos de cromatografia, m/z 472, 474 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (br s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 0,10 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 189,97, 151,30, 137,91, 133,35, 127,50, 121,43, 78,10, 55,80, 51,79, 51,39, 39,55, 33,97, 28,60, 9,98, -1,93.

Etapa 2. N-(6'-bromo-1'-(1-etoxivinil)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (9)

[001411] A uma solução de etil vinil éter (7 mL, 73 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota uma solução de t-BuLi a 1,7 M em pentano (26 mL, 44 mmols) a -78 °C sob nitrogênio. Após 10 minutos, a mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e agitada durante 45 minutos. A uma solução de N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-

hexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)-2-(trimetilsilil) etanosulfonamida (2) (1,3508 g, 2,86 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado uma solução de $\square$ -etoxivinil-lítio, obtida como descrito acima, a -78 °C sob nitrogênio por meio de uma cânula. Após 2 horas, LC-MS indicou o desaparecimento de material de partida. A mistura reacional foi saciada com NaHCO_3 saturado (5 mL) e salmoura saturada (20 mL) e em seguida vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O produto bruto 9 (1,7654 g) foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 2,43 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 544, 546 (MH^+), 480, 482.

Etapa 3. 6'-bromo-4-metóxi-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (10)

[001412] A uma solução de NaIO_4 (5,9503 g, 27,82 mmols) em água (40 mL) foi adicionado hidrato de RuCl_3 (0,0526 g, 0,25 mmol) seguido por uma solução de N-(6'-bromo-1'-(1-etoxivinil)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-il)-2-

(trimetilsilil)etanosulfonamida crua (9) (1,0894 g), obtida como descrito acima, em EtOAc (60 mL). A mistura resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e LC-MS indicou o desaparecimento de material de partida. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 6'-bromo-4-metóxi-1'-(2-(trimetilsilil) etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (10) (0,5329 g, 50% in two Etapa s). LC-MS t_R = 2,27 minutos em 3 minutos de cromatografia, m/z 568, 570 (MNa^+), 333, 335; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,41 (d, J

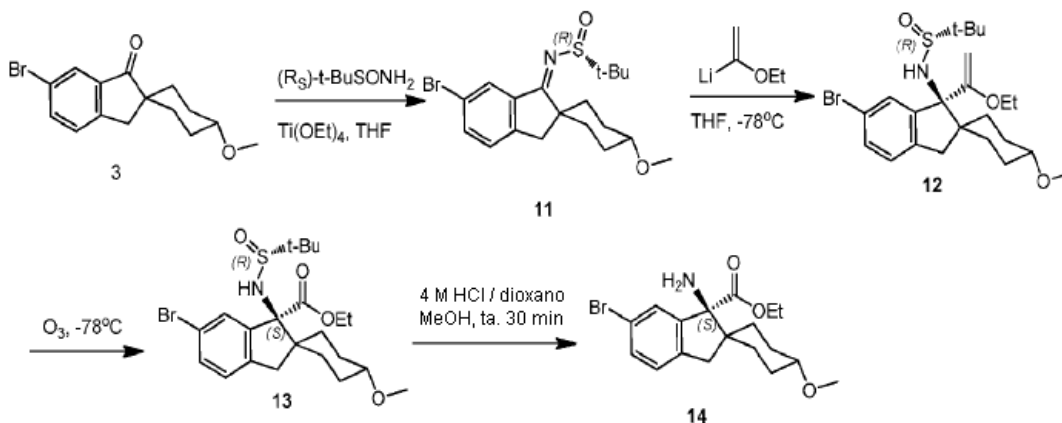
= 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,40-1,22 (m, 7H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H), 0,65-0,57 (m, 1H), -0,17 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170,13, 142,21, 140,91, 132,97, 132,25, 126,52, 119,45, 78,49, 75,10, 61,87, 55,79, 53,06, 50,92, 38,15, 28,64, 28,38, 28,33, 27,82, 14,18, 9,98, -2,28.

Etapas 4. 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (7)

[001413] Uma mistura de 6'-bromo-4-metóxi-1'-(2-(trimetilsilil) etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (10) (0,2229 g, 0,41 mmol) e CsF (0,7893 g, 5,20 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecida a 110 °C durante 24 horas. A mistura foi diluída com MeOH, e concentrada em vácuo. O resíduo foi extraído com Et_2O , filtrado por meio de Celite® 545, e evaporado. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/ H_2O , 0,1% de CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/ H_2O , 0,1% de CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de etila (6) (165,8 mg, 82%) como um sal de TFA; LC-MS t_R = 1,17 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 382, 384 (MH^+), 365, 367, 333, 335; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,46-1,21 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 169,72, 143,43, 140,85, 134,40, 128,80, 128,11, 121,64, 79,44, 75,09, 64,34, 56,10, 52,49, 40,03, 31,05, 29,50, 29,44, 28,87, 14,24.

EXEMPLO I-15

Síntese quiral de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1*r*,1'*S*,4*S*)-etila (14)



Procedimento para a preparação de composto 11

[001414] O composto do título foi sintetizado de acordo com o método descrito no exemplo I-13 etapa 1, composto 11 em produção similar começando de composto 3 e (*R_S*)-terc-butilsulfinamida.

Procedimento para a preparação de composto 12

[001415] A uma solução de composto etóxi-eteno (7,25 g, 0,101 mol) em THF anidroso (100 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de N₂ foi adicionado gota a gota de *t*-BuLi (63 mL, 0,10 mol, 1,6 M em hexano) e agitada durante 20 minutos. A mistura resultante foi em seguida agitada a 0 °C durante mais 45 min. A uma solução obtida anteriormente a -78 °C foi adicionado gota a gota de composto 11 (8,24 g, 0,02 mol) em THF anidroso (300 mL) e agitada durante 2,5 horas. A reação foi saciada com NH₄Cl sat. (50 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi concentrada para fornecer o resíduo que foi purificado por coluna em sílica-gel (petróleo / acetato de etila = 10/1) e também purificada por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 12 (5,2 g, 65%) como um sólido branco. LC-MS *t_R* = 1,351 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) *m/z* 484,1, 486,1 [M+H]⁺. SFC: *t_R* = 3,76 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,37-7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,31-4,32 (d, *J* =

2,8 Hz, 1H), 4,22-4,23 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,96-2,99 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,56-2,60 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,34-1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,27-1,16 (m, 3H), 1,00 (s, 9H).

Procedimento para a preparação de composto 13

[001416] O composto 12 (5,0 g, 10,33 mmols) foi dissolvido em CH_2Cl_2 :MeOH = 5:1 (100 mL) e piridina (20 mL) foi adicionado, a mistura foi esfriada para -78°C e ozônio foi borbulhado através da mistura durante 20 minutos, a mistura mudou de incolor para azul, TLC mostrou que a reação foi completada. A mistura foi purgada com N_2 e tratada com Me_2S a -78°C , em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 3/1) para fornecer o composto 13 (4,5 g, 90%) como um sólido branco e uma porção do produto bruto foi também purificada por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 3 (43,30 mg) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,316$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 486,1, 488,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R = 4,37$ min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,77-7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48-7,51 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,23-7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,24-4,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07-3,14 (d, $J = 27,2$ Hz, 2H), 2,72-2,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,11-2,14 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,25-1,44 (m, 6H), 1,17 (s, 9H), 0,98-1,09 (m, 1H).

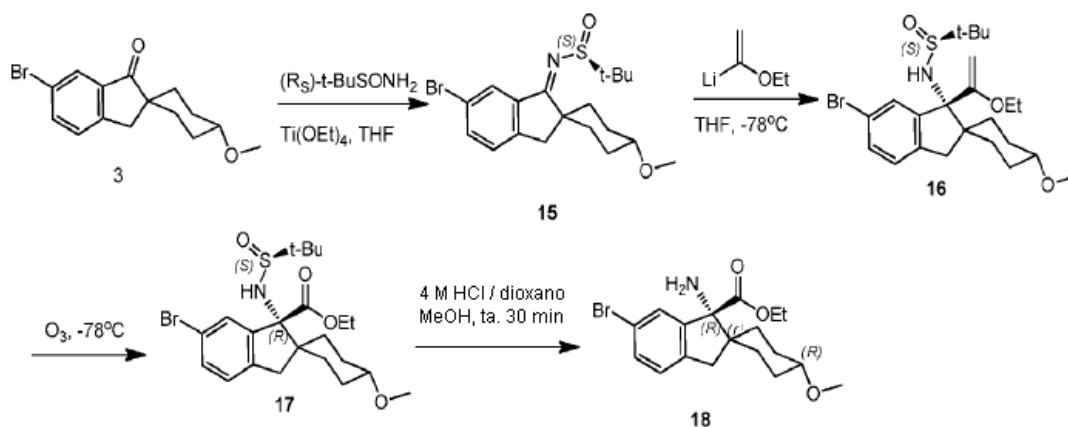
Procedimento para a preparação de composto 14

[001417] A uma solução de composto 13 (4,5 g, 9,26 mmols) em MeOH (25 mL) foi adicionado uma solução de HCl a 4 M em dioxano (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. LC-MS não mostrou nenhum material de partida deixado e o produto foi de cerca de 70% de pureza. O solvente foi removido sob pressão reduzi-

da para fornecer o produto bruto 14 (3,0 g, 85%) como um óleo incolor; o resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação e uma porção do produto bruto foi também purificada por HPLC preparativa (básica) para fornecer 14 (39,70 mg) como um óleo incolor. LC-MS t_R = 0,894 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 404,1, 406,1 $[M+Na]^+$. SFC: t_R = 6,25 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,40 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,92-3,03 (q, J = 15,6 Hz, 14,0 Hz, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 5H), 1,20-1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EXEMPLO I-16

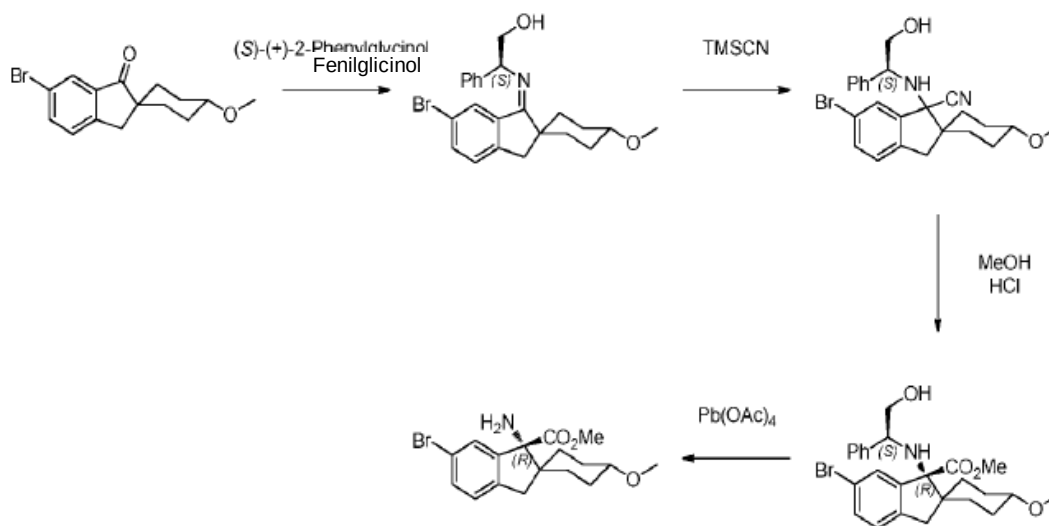
Síntese quiral de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1*r*,1'*R*,4*R*)-etila (18)



[001418] O composto do título foi sintetizado como descrito no exemplo I-15. LC-MS t_R = 0,894 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 404,1, 406,1 $[M+Na]^+$. SFC: t_R = 6,25 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 100%, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,40 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,92-3,03 (q, J = 15,6 Hz, 14,0 Hz, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 5H), 1,20-1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo I-17. Síntese de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-

hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila.



Etapa 1. Preparação de (S)-2-((5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)amino)-2-feniletanol

[001419] Uma mistura de cis-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2,0105 g, 6,50 mmol), (S)-(+)-2-fenilglicinol (0,9290 g, 6,77 mmol), e monodrato de p-TsOH (0,0640 g, 0,34 mmol) em tolueno foi refluxada com uma armadilha Dean-Stark durante 2 dias e LC-MS indicou cerca de 70% de conversão de material de partida. Após remoção do solvente em pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 1,27 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 428, 430 (MH^+).

Etapa 2. Preparação de 6'-bromo-1'-(((S)-2-hidróxi-1-feniletil)amino)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carbonitrila

[001420] Uma solução de (S)-2-((5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)amino)-2-feniletanol, obtida como descrito acima, em CH_2Cl_2 seco (8 mL) foi resfriada com água gelada, e em seguida TMSCN (1,8 mL, 13,5 mmol) e MeOH seco (3,6 mL) foram adicionados. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Após remoção do solvente em pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R =

2,02 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 455, 457 (MH⁺).

Etapa 3. Preparação de 6'-bromo-1'-(((S)-2-hidróxi-1-feniletil)amino)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila.

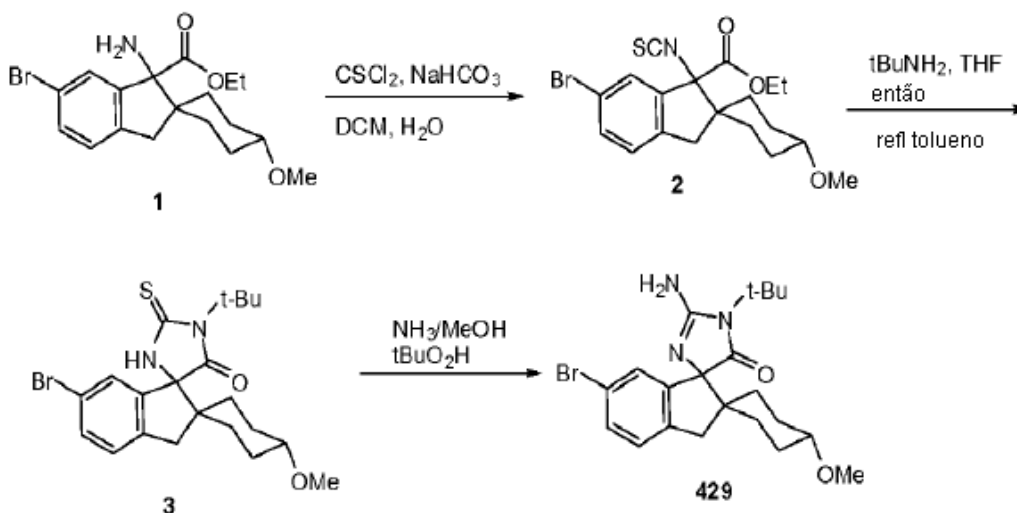
[001421] A 6'-bromo-1'-(((S)-2-hidróxi-1-feniletil)amino)-4-metóxi-1',3'-di- hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carbonitrila, obtida como descrito acima, foi dissolvida em 40 mL de HCl metanólico saturado. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 18 horas. O metanol foi evaporado e o resíduo foi diluído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado, água, e salmoura, respectivamente, e secada sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos / acetato de etila para produzir 0,2166 g (7%) de ésteres de amino como uma mistura de diastereômeros, e recuperados 1,5226 g (75%) de cis-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona.

[001422] Os ésteres de amino foram também purificados por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 6'-bromo-1'-(((S)-2-hidróxi-1-feniletil)amino)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,96 min em 3 minutos de cromatografia, t_R = 9,49 (major), 9,99 (minor) min em 16 minutos de cromatografia as a ratio of (93:7), m/z 488, 490 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,21-6,95 (m, 8H), 4,17 (dd, J = 10, 4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 11, 4 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,01 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 3H), 0,99-0,93 (m, 1H).

Etapa 4. 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila

[001423] A uma solução de 6'-bromo-1'-(((S)-2-hidróxi-1-feniletil)amino)-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila (0,0180 g, 0,03 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e MeOH (1,5 mL) foi adicionado $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0,0500 g, 0,11 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2 horas. Após os solventes serem evaporados sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0136 g (94%) de 1'-amino-6'-bromo-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,11 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 368, 370 (MH^+), 351, 353, 319, 321; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,04 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,61-1,29 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 170,36, 143,46, 140,64, 134,50, 128,89, 128,09, 121,70, 79,44, 75,22, 56,11, 54,06, 52,58, 39,97, 31,11, 29,52, 29,44, 28,88.

Exemplo 366. Síntese de Composto 429



Etapa 1: Preparação de isotiocianeto 2

[001424] O composto bruto 1 (0,13 mmol) foi adicionado a uma solu-

ção de NaHCO_3 (714 mg, 8,5 mmols) em H_2O (10 mL) e DCM (1 mL) que foi esfriada a 0 °C, a esta mistura agitada foi adicionado tiofosgênio (12 μL , 18,4 mg, 0,16 mmol) e agitada durante 30 horas a °C, em seguida outra porção de tiofosgênio (8 μL , 0,11 mmol). A reação foi diluída com DCM e a fase orgânica separada foi lavada com salmoura saturada e secada sobre Na_2SO_4 anidro, e filtrada, e concentrada para produzir o produto desejado 6'-bromo-1'-isotiocianato-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1s,4s)-etila (2) como um óleo.

Etapa 2: Preparação de tioidantoína 3

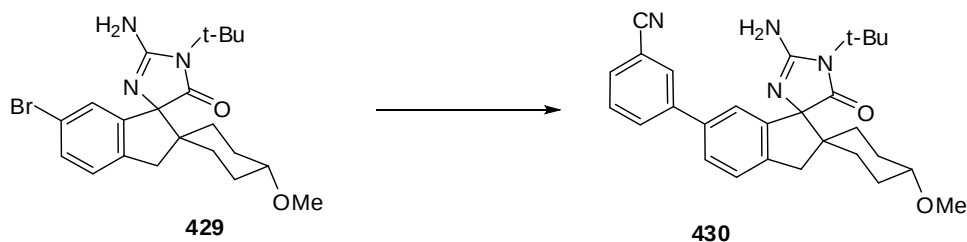
[001425] A uma solução de 6'-bromo-1'-isotiocianato-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1s,4s)-etila (2) obtido na etapa anterior em THF (3 mL) foi adicionado terc-butilamina (0,2 mL), e agitada durante 12 horas. A reação foi diluída com EA lavada com 1 M HCl, salmoura, e secada sobre Na_2SO_4 anidro, e filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tolueno (3 mL) e refluxada 2,5 horas. A mistura reacional foi concentrada até a seca. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM (2 mL) e hexano (2 mL) e evaporadas para produzir 209 mg de 6-bromo-1'-metil-2-fenil-2'-tioxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[chroma-4,4'-pirimidin]-6'(5'H)-ona (3) como uma espuma branca. Este produto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: Preparação de acilguanidina 4

[001426] A uma solução do produto bruto acima em solução de NH_3 a 7 M em MeOH (8 mL) foi adicionado solução de tBuO_2H (5 M em nonano, 1 mL). A mistura resultante foi agitada durante a noite antes de ser diluída com EA, em seguida lavada com 5% NaHSO_3 , e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob

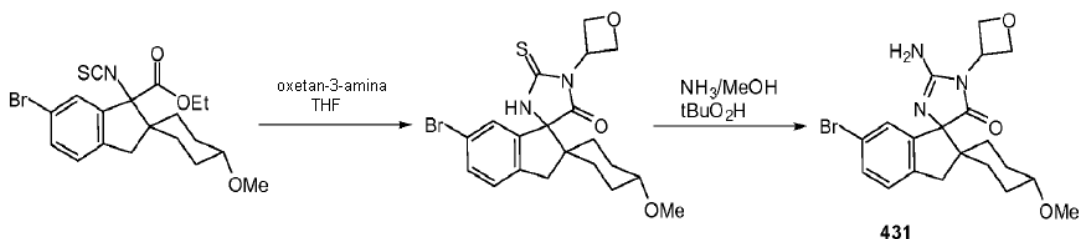
pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o produto desejado 2,51 mg como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 434 ($M+H$)⁺. t_R : 1,60 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,51 (dd, $J = 8,4, 2,0, 1H$), 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,48-1,27 (m, 5H).

Exemplo 367 - Síntese de Composto 430



[001427] O composto do título foi preparado pelo método descrito no exemplo 27. MS ESI +ve m/z 457 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 2H).

Exemplo 368. Síntese de Composto 431

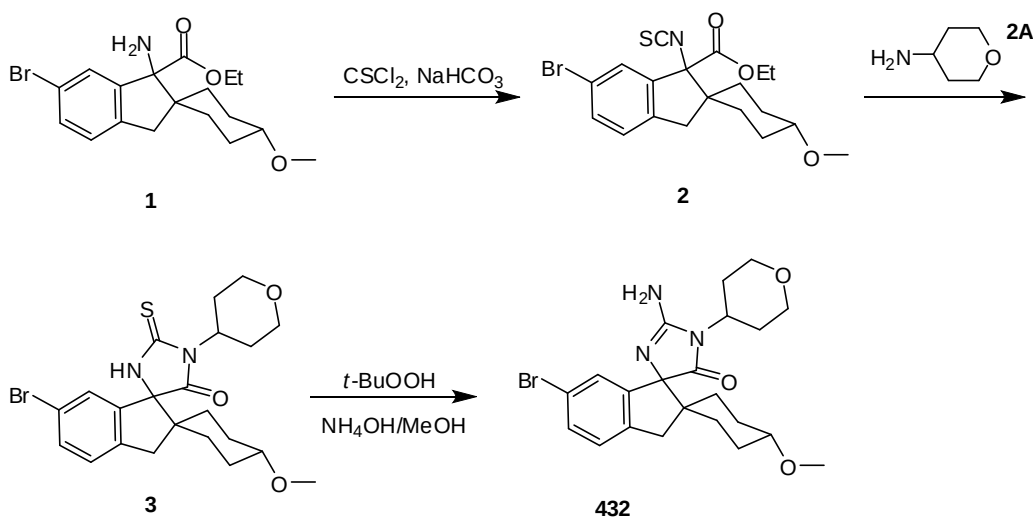


Etapa 1:

[001428] Uma mistura de 6'-bromo-1'-isotiocianato-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1'-carboxilato de (1s,4s)-etila (110 mg, 0,26 mmol) e oxetan-3-amina (80 mg, 1,09 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada para secar, fornece o produto desejado. MS ESI +ve m/z 451 ($M+H$)⁺.

Etapas 2:

[001429] A uma solução do produto bruto acima (35 mg, 0,078 mmol) em solução de NH_3 a 7 M em MeOH (3 mL) foi adicionado solução de $t\text{BuO}_2\text{H}$ (5 M em nonano, 0,6 mL). A mistura resultante foi agitada durante a noite antes de diluída com EA, em seguida lavada com 5% de NaHSO_3 , e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o produto desejado 6,3 mg como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. t_R : 1,24 min. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 1,52 (dd, $J = 13,6, 3,6$ Hz, 1H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H).

Exemplo 369. Síntese de Composto 432Procedimento Geral para a preparação de composto 2

[001430] Ao composto 1 (200 mg, 0,523 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (10 mL), H_2O (10 mL) e NaHCO_3 (439 mg, 5,23 mmols). A esta mistura agitada foi adicionado tiosfosgênio (144 mg, 1,26 mmol.) foi adicionado. A mistura foi agitada por 50 min, LC-MS não mostrou nenhum material de partida residual. Após extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), lavado com

salmoura (2 x 10 mL), secado, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 2 (200 mg, 90%) como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

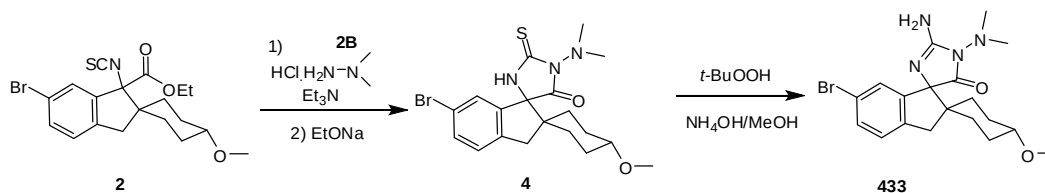
Procedimento Geral para a preparação de composto 3

[001431] A uma solução de composto 2 (50 mg, 0,118 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado o composto 2A (24 mg, 0,236 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com HCl a 1 M (2 x 5 mL) para remover o excesso de amina, seguido por NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 10 mL) e lavagem com salmoura (2 x 10 mL). O solvente foi removido após secado sobre Na₂SO₄ para fornecer o composto bruto 3 (50 mg, 88%) como um óleo amarelo. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 432

[001432] A uma solução de composto 3 (50 mg, 0,104 mmol) em MeOH (5 ml) e NH₄OH (1 ml) foi adicionado uma solução de t-BuO₂H (289 mg, 2,09 mmols, 65% em água). A mistura foi agitada durante a noite e evaporada para remover o solvente. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 432 (7,0 mg, 15%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,962 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) MS (ESI) m/z 462,1, 464,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,41-7,43 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,99-4,08 (m, 3H), 3,43-3,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,14-3,17 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 2H), 2,38-2,58 (m, 2H), 1,89-2,05 (m, 3H), 1,56-1,63 (m, 3H), 1,29-1,43 (m, 4H).

Exemplo 370. Síntese de Composto 433



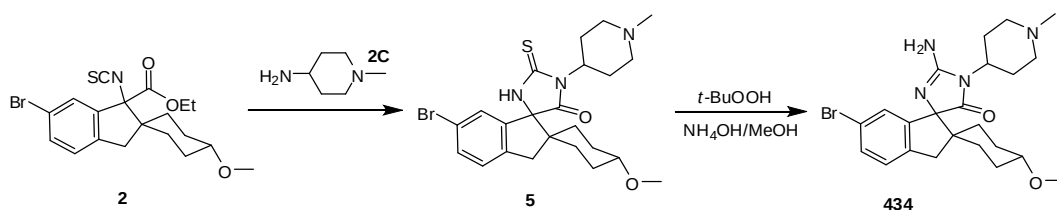
1. Procedimento para a preparação de composto 4

[001433] A uma solução de composto 2 (50 mg, 0,118 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado o composto 2B (31 mg, 0,236 mmol) e Et₃N (24 mg, 0,236 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LC-MS mostrou apenas ter intermediário, EtONa (16 mg, 0,236 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LC-MS mostrou a reação completa, a reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com HCl a 1 M (2 x 5 mL) para remover o excesso de amina, seguido por NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 10 mL) e lavagem com salmoura (2 x 10 mL). O solvente foi removido após secado sobre Na₂SO₄ para fornecer o composto bruto 4 (50 mg, 97%) como um óleo amarelo. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

2. Procedimento para a preparação de composto 433

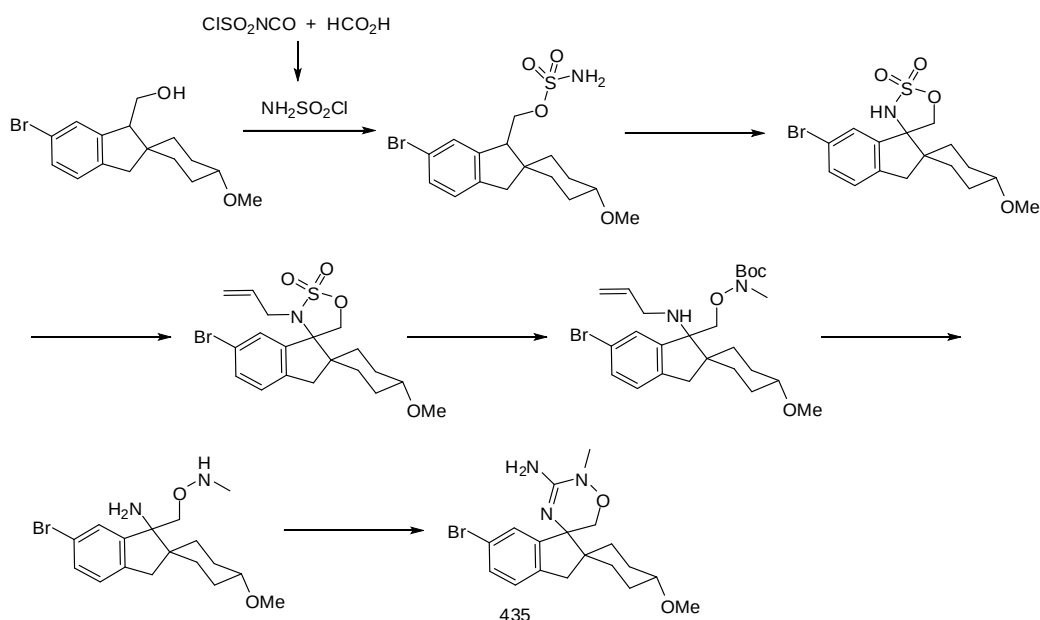
[001434] A uma solução de composto 4 (50 mg, 0,114 mmol) em MeOH (5 ml) e NH₄OH (1 ml) foi adicionado uma solução de t-BuO₂H (317 mg, 2,28 mmol, 65% em água). A mistura foi agitada durante a noite e evaporada para remover o solvente. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (básica) para fornecer o composto 433 (10,0 mg, 22%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,971 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 421,1, 423,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,40-7,42 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 2H), 2,87-2,91 (d, J = 16,0 Hz, 6H), 1,92-2,06 (m, 3H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,28-1,42 (m, 4H).

Exemplo 371. Síntese de Composto 434



[001435] O composto do título como um sólido branco foi sintetizado como descrito no exemplo 369, iniciando de composto 2 e 1-metilpiperidin-4-amina. LC-MS t_R = 0,717 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 475,2, 477,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,40-7,42 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,02-3,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,43-2,61 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,89-2,16 (m, 6H), 1,56-1,70 (m, 3H), 1,26-1,42 (m, 3H).

Exemplo 372. Síntese de Composto 435



Etapa 1:

[001436] Ao isocianato de clorossulfonila (1,6 mL, 2,60 g, 18,38 mmols) em tolueno (8 mL) foi adicionado ácido fórmico (0,69 mL, 846 mg, 18,38 mmols) gota a gota. A mistura foi agitada por 10 minutos, em temperatura ambiente, e concentrada para secar, para produzir cloreto de sulfamoíla, que foi usado sem purificação.

[001437] A uma solução de álcool (226 mg, 0,69 mmol) em N,N-

dimetilacetamida (3 mL) a 0°C sob atmosfera de N₂ foi adicionado cloreto de sulfamoíla (241 mg, 2,08 mmols, 3 eq.). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com EA e lavada com H₂O, e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na₂SO₄, e filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação futura.

Etapa 2:

[001438] A uma solução de produto bruto acima em DCM seco (10 mL) sob atmosfera de N₂ foi adicionado MgO (64 mg, 1,59 mmol, 2,3 eq.), Rh₂(OAc)₄ (11 mg, 3,6%mmol) e PhI(OAc)₂ (244 mg, 0,76 mmol, 1,1 eq.). A mistura resultante foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente, em seguida filtrada através de uma almofada curta de MgSO₄ e lavada com DCM. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por coluna de sílica-gel e eluído com EA/hexano (0-60%) para produzir o produto desejado 168 mg como um sólido branco.

Etapa 3:

[001439] A uma solução de produto acima (138 mg, 0,34 mmol) em DCM (8 mL) em temperatura ambiente foi adicionado iodeto de alila (0,4 mL), Bu₄NCl (16 mg, 0,058 mmol) e 40% de NaOH (3 mL). A mistura reacional foi extraída com DCM após agitada durante a noite. A fase orgânica foi lavada com H₂O, salmoura sucessivamente, e secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e concentrada até a secura para produzir o produto desejado .

Etapa 4:

[001440] A uma solução de hidróxi(metil)carbamato de terc-butila (600 mg, 4,08 mmols, preparada de acordo com o procedimento descrito em Org. Lett 2007, 9, 4009) em DMF anidroso (2,5 mL) em temperatura ambiente sob atmosfera de N₂ foi adicionado NaH (60%, 163 mg, 4,08 mmols). A mistura foi agitada por 15 minutos, em seguida

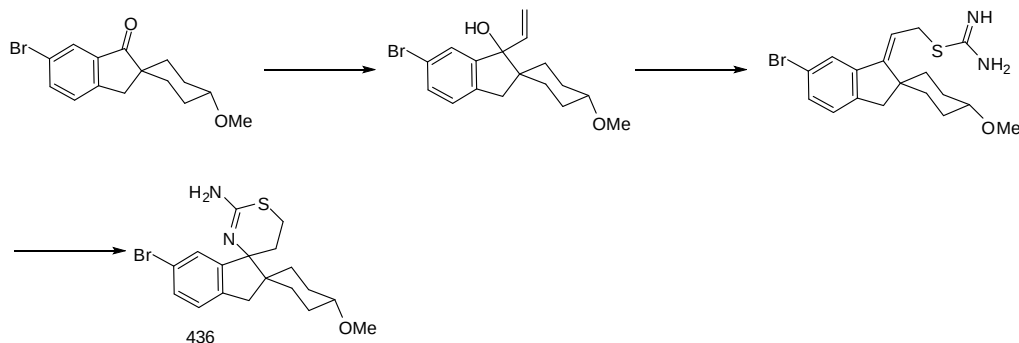
uma solução de produto bruto acima em DMF anidroso (1,5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada 16 horas. A reação foi saciada com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com EA, a fase orgânica separada foi lavada com H_2O , salmoura sucessivamente, e secada sobre Na_2SO_4 anidroso, e filtrada, e concentrada até a secura. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 509 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 5:

[001441] Uma solução de produto acima e $\text{RhCl}_3 \cdot \text{nH}_2\text{O}$ in EtOH (5 mL) foi refluxada durante 3 horas e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 20% TFA em DCM e agitado durante 30 minutos. A reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa para produzir o produto desejado como o sal de TFA. Ele foi dissolvido em DCM e lavado com NaHCO_3 aquoso e salmoura, e secado sobre Na_2SO_4 anidroso, e filtrado, e concentrado até a secura para produzir 4,5 mg do produto desejado como amina livre. MS ESI +ve m/z 369 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 6:

[001442] A uma solução de produto acima (4,5 mg, 0,012 mmol) em EtOH (3 mL) foi adicionado uma solução de brometo de cianogênio (0,2 M em THF, 0,2 mL, 0,04 mmol). A mistura resultante foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o produto desejado como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. t_R : 1,31 min. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,6$, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (dd, $J = 13,6$, 2,8 Hz, 1H), 1,61 (td, $J = 13,6$, 4,0 Hz, 1H), 1,51-1,29 (m, 4H).

Exemplo 373. Síntese de Composto 436**Etapa 1:**

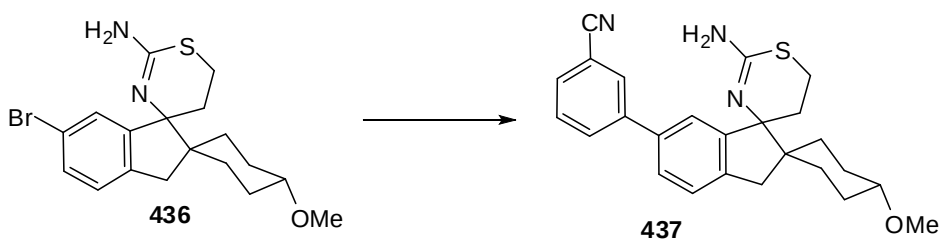
[001443] A uma solução de (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (353 mg, 1,14 mmol) em THF anidroso (8 mL) a -78°C foi adicionado uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1 M, 5,7 mL, 5,7 mmol) gota a gota. A reação temperature foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. A reação foi esfriada para 0°C e saciada com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com éter de etila (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄, e filtradas. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para produzir 320 mg de (1r,4r)-6'-bromo-4-metóxi-1'-vinil-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'-ol. MS ESI +ve m/z 319 (M+H-H₂O)⁺.

Etapa 2:

[001444] A mistura de (1r,4r)-6'-bromo-4-metóxi-1'-vinil-1',3'-di-hidroespiro [ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'-ol (162 mg, 0,48 mmol) e tioureia (55 mg, 0,72 mmol) em HOAc (3 mL) e HCl a 1 M (1,2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida 40°C durante 12 horas. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para fornecer 252 mg de uma mistura de sal de HCl de carbamimidoti-oato de 2-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)etila e tioureia. Eles foram usados para a etapa seguinte sem purificação. MS ESI +ve m/z 395 (M+H)⁺.

Etapa 3:

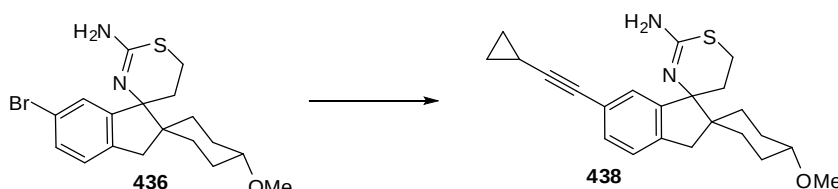
[001445] A mistura acima de sal de HCl de carbamimidotioato de 2-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)etila e tiourea (98 mg, aproximadamente 0,187 mmol) foi dissolvida em TFA (1,5 mL), contém MeSO₃H (0,15 mL), e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO₃ saturado. A fase aquosa separada foi extraída com acetato de etila uma vez e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄, e filtradas. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 69 mg do produto desejado como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 395 (M+H)⁺. t_R: 1,25 min. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 7,50-7,46 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,39-3,18 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,03 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,43-1,32 (m, 2H).

Exemplo 374. Síntese de Composto 437

[001446] Uma mistura de composto 436 (15,9 mg, 0,03 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (20 mg, 0,14 mmol), Cs₂CO₃ (60 mg, 0,18 mmol) e uma quantidade catalítica de PdCl₂(PPh₃)₂ em 1,4-dioxano (3 mL) e H₂O (0,2 mL) foi aquecido a 110°C em forno de micro-ondas durante 15 minutos e 130°C em forno de micro-ondas durante mais 10 minutos. 10 mL de água foi adicionado e extraída com EA, a fase orgânica separada foi lavada com salmoura, e secadas sobre Na₂SO₄, e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa para fornecer o produto desejado. MS ESI +ve m/z 418

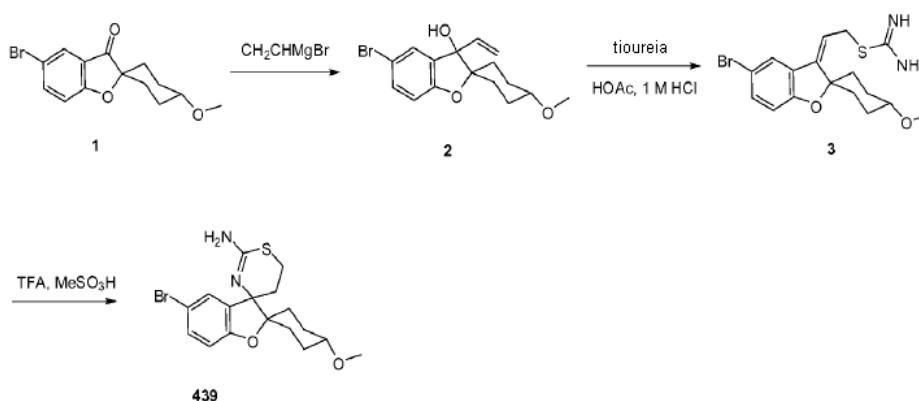
(M+H)⁺. t_R: 1,37 min. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,5-2,44 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 2H).

Exemplo 375. Síntese de Composto 438



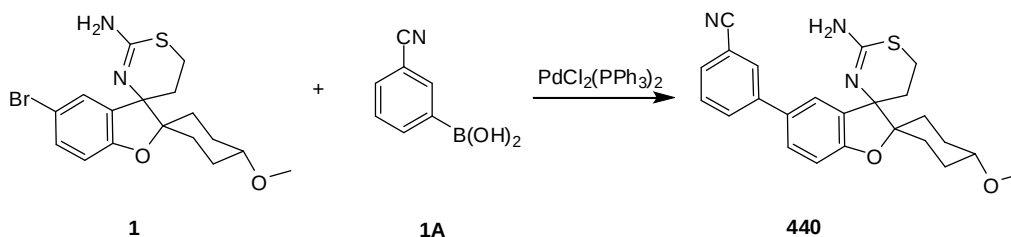
[001447] Uma mistura de composto 436 (41 mg, 0,08 mmol), Cs₂CO₃ (72 mg, 0,22 mmol) e uma quantidade catalítica de PdCl₂(PPh₃)₂ em tolueno (3 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes. Em seguida, seguido por adição de tributil(ciclopropiletil)estano (43 mg, 0,12 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 130°C em forno micro-ondas durante 10 minutos. A reação foi diluída com EA, lavada com solução aquosa de CsF, e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na₂SO₄, e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa para fornecer o produto desejado. MS ESI +ve m/z 381 (M+H)⁺. t_R: 1,47 min. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,18 (m, 3H), 3,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,65-1,34 (m, 7H), 0,88 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Exemplo 376. Síntese de Composto 439



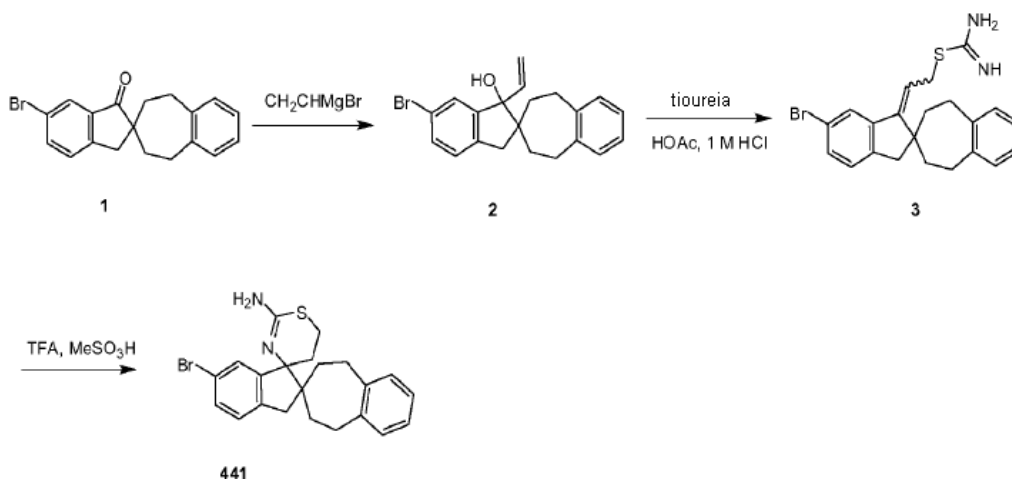
[001448] O composto do título foi sintetizado como descrito no exemplo 373 iniciando de composto 1. LC-MS t_R = 0,772 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 397, 399 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,27-3,37 (m, 6H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 5H).

Exemplo 377. Síntese de Composto 440



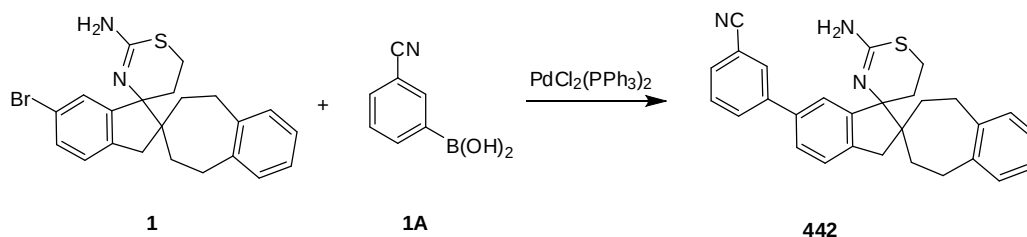
[001449] Uma solução contendo o composto 1A (19 mg, 0,126 mmol) e composto 1 (50 mg, 0,126 mmol) em 1, 4-dioxano (3,2 mL), e Cs_2CO_3 aquoso (2 M, 1,5 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0,006 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 35 minutos. TLC mostrou que a reação foi completada. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (hexano: EtOAc = 5:1) e HPLC preparativa para fornecer produto composto 440 (1,0 mg, 2%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,965 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 420 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 4H), 1,59-1,77 (m, 5H), 1,18 (m, 1H).

Exemplo 378. Síntese de Composto 441



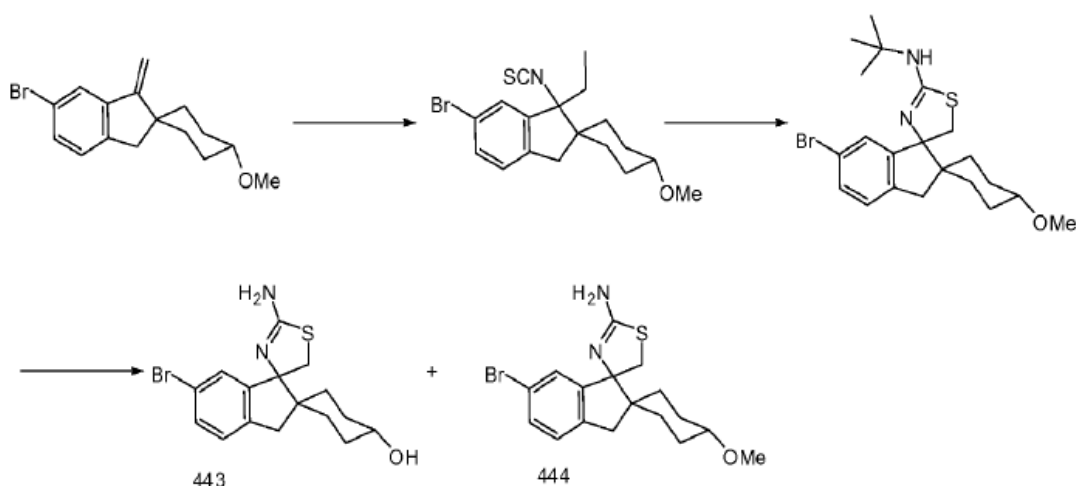
[001450] O composto do título foi sintetizado como descrito no exemplo 373 iniciando de composto 1. LC-MS t_R = 0,923 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 427, 429 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,46 (dd, J = 1,6 , 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H).

Exemplo 379. Síntese de Composto 442



[001451] O composto do título foi sintetizado como descrito no exemplo 377, em 26% de rendimento iniciando de composto 1 e 1A. LC-MS t_R = 1,121 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 450 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,48-3,61 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H).

Exemplo 380. Síntese de compostos 443 e 444



Etapa 1:

[001452] A uma solução de (1s,4s)-6'-bromo-4-metóxi-1'-metileno-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno] (10,3 mg, 0,034 mmol), I₂ (20 mg, 0,104 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado KSCN (16,5 mg, 0,17 mmol), quantidade catalítica de cloreto de tetrabutilamônio e H₂O (0,1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e saciada com 10% de NaHSO₃ e extraída com DCM uma vez. A fase orgânica separada foi lavada com salmoura, e secada sobre Na₂SO₄, e filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto (1r,4r)-6'-bromo-1'-(iodometil)-1'-isotiocianato-4-metóxi-1',3'-di-hidroespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno], que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 2:

[001453] A uma solução de produto bruto acima em THF (3 mL) foi adicionado terc-butilamina (5 mg, 7 µL, 0,068 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 8 mg do produto desejado. MS ESI +ve m/z 437 (M+H)⁺.

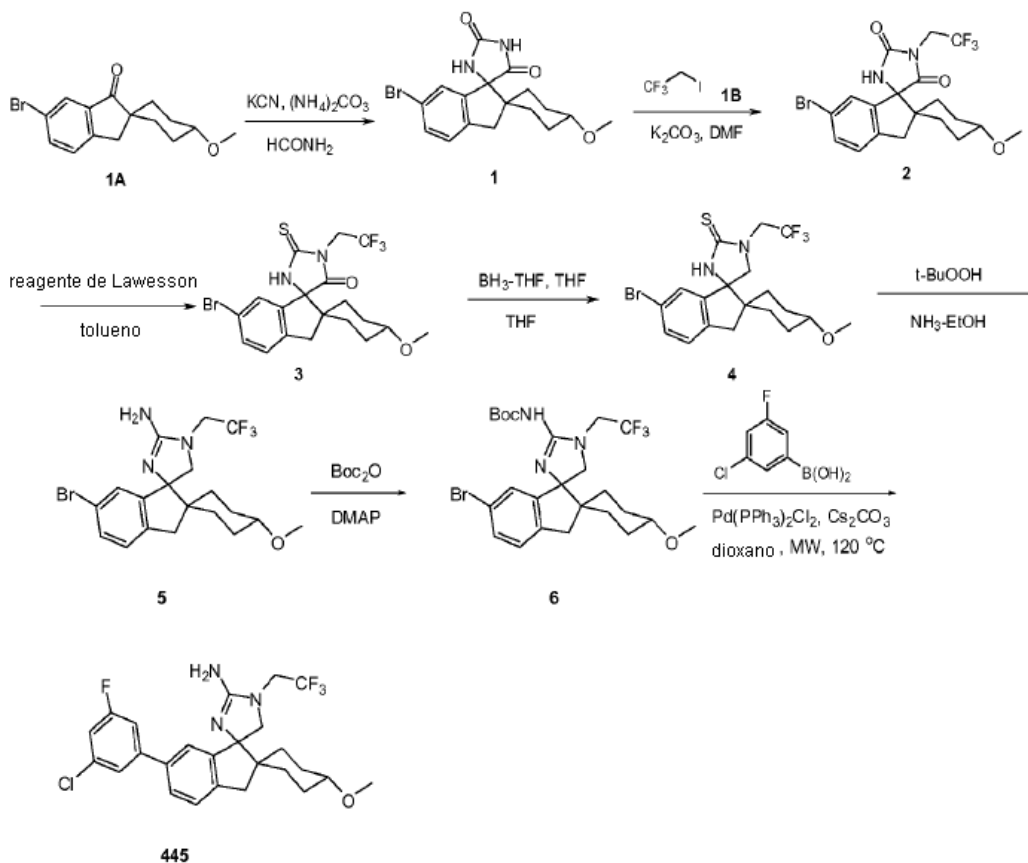
Etapa 3:

[001454] O produto acima em HCl conc. (2 mL) foi refluxado durante 60 a 90 minutos. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e diluída com EA, neutralizada com K₂CO₃, lavada com salmoura, e se-

cada sobre Na_2SO_4 , e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 1,7 mg de composto 443 e 3 mg de composto 444. Composto 443: MS ESI +ve m/z 367 $(M+H)^+$. t_R : 1,07 min. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,03 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H).

[001455] Composto 444: MS ESI +ve m/z 381 $(M+H)^+$. t_R : 1,27 min. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H).

Exemplo 381. Síntese de Composto 445



Procedimento para a preparação de composto 1

[001456] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 1A (3,0 g, 9,7 mmols), KCN (1,4 g, 21,5 mmols) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (9,5 g, 98,9 mmols) em formamida (60 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida sobre gelo, em seguida foi extraída com acetato de etila : isopropanol = 3:1 (200 mL x 3). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL x 2). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi lavado com um solvente misto de éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 (50 mL x 2) para fornecer o composto 1 (2,4 g, 68%) como um sólido amarelo com 70% de pureza em LC-MS, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação. LC-MS: t_R = 1,69 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z =379,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 2

[001457] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 1 (0,8 g, 1,41 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-iodo-etano (1,5 g, 7,14 mmols) e K_2CO_3 (1,0 g, 7,24 mmols) em DMF (30 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 2 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em salmoura (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL x 3). A fase orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 20:1 a 3:1 para fornecer o composto 2 (0,60 g, 92%) como um sólido amarelo pálido.

[001458] LC-MS: t_R = 2,02 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z =461,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001459] Um tubo selado foi carregado com uma mistura de compos-

to 2 (0,20 g, 0,43 mmol), reagente de Lawessons (0,20 g, 0,48 mmol) em dioxano (2 mL) foi aquecida para 150 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (20 mL x 2). O filtrado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2:1 para fornecer o composto 3 (0,15 g, 73%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001460] A uma solução de composto 3 (0,15 g, 0,31 mmol) em THF anidroso (2 mL) foi adicionado $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M em THF, 20 mL, 20 mmols) em temperatura ambiente. Após adição, a mistura foi agitada ao refluxo durante 72 horas. Após resfriamento, a mistura foi saciada com metanol (20 mL) cuidadosamente, em seguida foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL). A mistura foi lavada com NaOH a 1 N (10 mL) e salmoura (20 mL x 2) sucessivamente. A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 5: 1 para fornecer o composto 4 (60 mg, 42%) como um sólido branco com 59% de pureza em LC-MS, que foi usado diretamente na etapa seguinte diretamente. LC-MS: $t_R = 2,15$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 463,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001461] A uma solução de composto 4 (60 mg, 0,13 mmol) em EtOH (4 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) e hidroperóxido de terc-butila (0,20 g, 2,22 mols). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo. H_2O (20 mL) foi adicionado ao resíduo, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (continha 10% de metanol) (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20

mL x 2), secadas sobre Na₂SO₄, filtrado o sólido e concentrado a vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 1: 1 para fornecer o composto 5 com 76% de pureza (50 mg, 86%) como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: t_R = 1,62 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 446,0 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 6

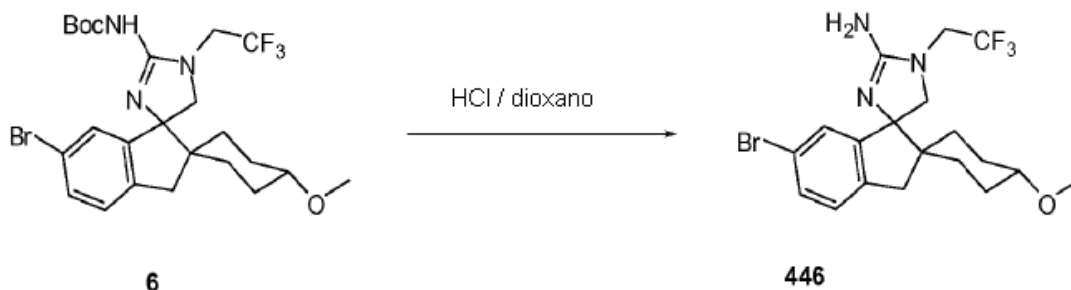
[001462] Uma mistura de composto 5 (50 mg, 0,11 mmol, 76% de pureza), dicarbonato de terc-butila (48 mg, 0,22 mmol) e DMAP (27 mg, 0,22 mmol) em THF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 2: 1 para fornecer o composto 6 (30 mg, 50%) como um sólido branco. LC-MS: 699-091-1B, t_R = 2,06 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z = 546,2 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 445

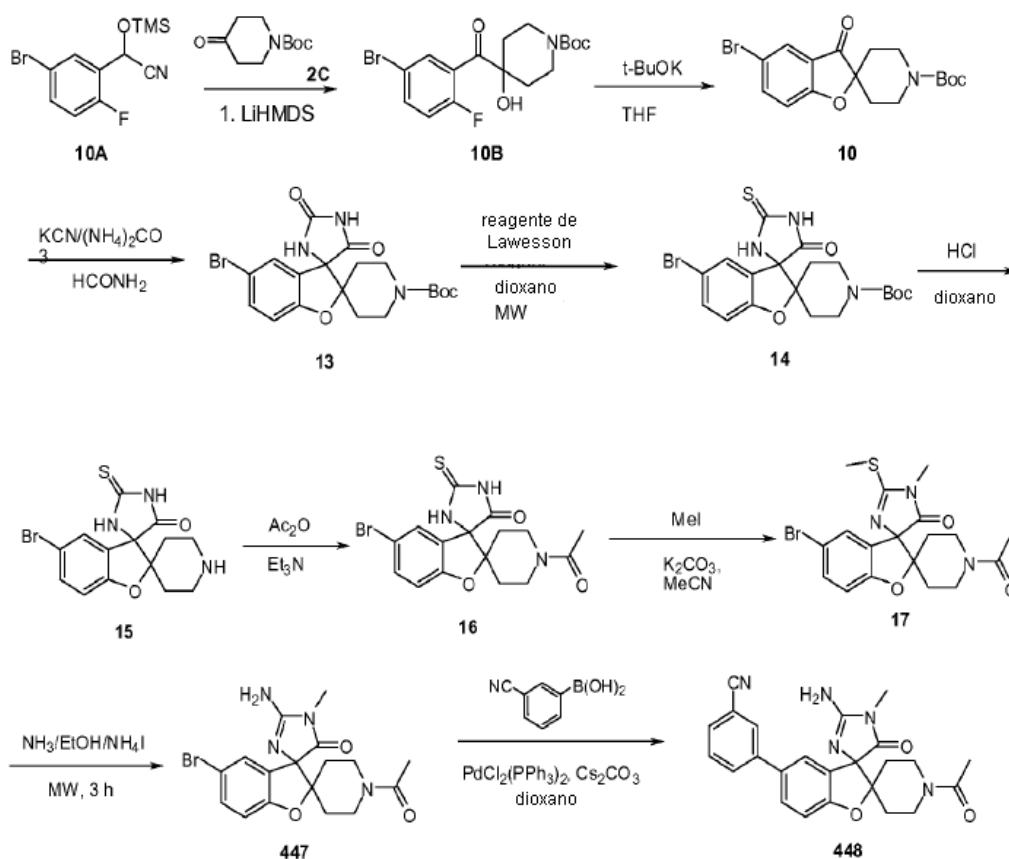
[001463] Uma mistura de composto 6 (10 mg, 0,018 mmol), ácido 3-cloro-5-fluoro benzenoborônico (6 mg, 0,034 mmol), Cs₂CO₃ (2 M, 0,2 mL) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mg) em 1,4-dioxano (0,5 mL) sob nitrogênio foi agitada a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado TLC preparativa e em seguida HPLC preparativa para fornecer o composto 445 com 98% de pureza (3,4 mg, 38%). ¹H RMN: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,55-7,65 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,55 (s, 1H), 7,40-7,45 (s, 1H), 7,35-7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 4,25-4,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 4,10-4,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,80-3,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,20-3,25 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 1H), 2,95-3,05 (s, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H). LC-MS t_R = 1,85 min em 3

minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 496,1$ $[M+H]^+$. HRMS: MS (ESI) $m/z = 496,1764$ $[M+H]^+$.

Exemplo 382. Síntese de Composto 446



[001464] Uma mistura de composto 6 (10 mg, 0,018 mmol) em HCl/dioxano (2 mL, 4 M in dioxano) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 446 com 93% de pureza (1,1 mg, 14%). ^1H RMN: (300 MHz): δ 7,45-7,55 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 4,25-4,30 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,20-4,25 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,10-4,20 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,75-3,85 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,35-3,40 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 2,85-3,00 (s, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,25-1,45 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 1,65$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) $m/z = 466,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 383. Síntese de compostos 447 e 448**Procedimento para a preparação de Composto 10B**

[001465] A uma solução de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trimetilsililóxi) acetonitrila (25,0 g, 82,7 mmols) em THF anidro (150 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M em THF, 91,0 mL, 91,0 mmol) gota a gota por meio de um funil de adição a -78 °C sob nitrogênio. Após 1,5 hora, uma solução de terc-butil éster de ácido 4-oxopiperidina-1-carboxílico (18,1 g, 91,0 mmols) em THF anidro foi adicionado gota a gota por meio de um funil de adição a -78 °C sob nitrogênio. Após adição, a mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 3 horas. HCl a 1 N (200 mL) foi adicionado por meio de um funil de adição a -78 °C cuidadosamente. Após o que, a mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e mantida nesta temperatura durante a noite. A mistura foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sal-

moura (2 x 200 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: EtOAc = 50: 1 a 10: 1) para fornecer o composto puro 10B (32,0 g, 77% de rendimento) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 10

[001466] 10 tubos selados foram carregados com o composto 10B (3,2 g, 6,59 mmols), THF (10 mL) e t-BuOK (0,81 g, 7,25 mmols) em cada deles. Estes tubos foram aquecidos a 70 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM paralelamente. Após resfriamento, todas as reações foram saciadas pela adição de 10 mL de H_2O em cada uma delas e combinadas e separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 100: 1 a 10: 1 para fornecer o composto 10 (15,0 g, 60%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de Composto 13

[001467] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 10 (3 g, 7,8 mmols), KCN (1,02 g, 15 mmols), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (5,65 g, 58 mmols) e formamida (30 mL) e a mistura foi aquecida a 100 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi resfriada e vertida em gelo, em seguida foi filtrada para coletar o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (100 mL) e foi lavado com água (2 x 50 mL), secado sobre Na_2SO_4 e concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc (10:1 a 3:1) para fornecer o composto 13 (0,7 g, 20%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 300 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40-1,97 (m, 8H), 1,24-1,29 (s, 9H).

Procedimento para a preparação de Composto 14

[001468] A uma solução de composto 13 (400 mg, 0,88 mmol) em 1,4-dioxano anidroso (10 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (393,2 mg, 0,97 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 120 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para produzir o composto 14 (100 mg, 24%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,335 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 490 $[M+Na]^+$.

Procedimento para a preparação de Composto 15

[001469] A uma solução de composto 14 (50 mg, 0,11 mmol) foi adicionado HCl/dioxano (4,0 M, 2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto 15 (30 mg, 76%), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS: t_R = 0,872 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 368 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de Composto 16

[001470] A uma solução de composto 15 (30 mg, 0,08 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado Ac_2O (8,3 mg, 0,08 mmol), Et_3N (16,4 mg, 0,16 mmol) e DMAP (0,09 mg, 0,008 mmol) sob nitrogênio a 0 °C. Após agitar a 0 °C durante 2 horas, água (5 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 16 (25 mg, 75%), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS: t_R = 1,097 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de Composto 17

[001471] A uma solução de composto 16 (25 mg, 0,06 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (16,5 mg, 0,12 mmol), e MeI (17,6 mg, 0,12 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi aquecida a 60 °C durante

10 minutos e a 100°C durante mais 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com hexano: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 17 (20 mg, 76%) como um sólido branco. LCMS: t_R = 1,097 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 410 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 447

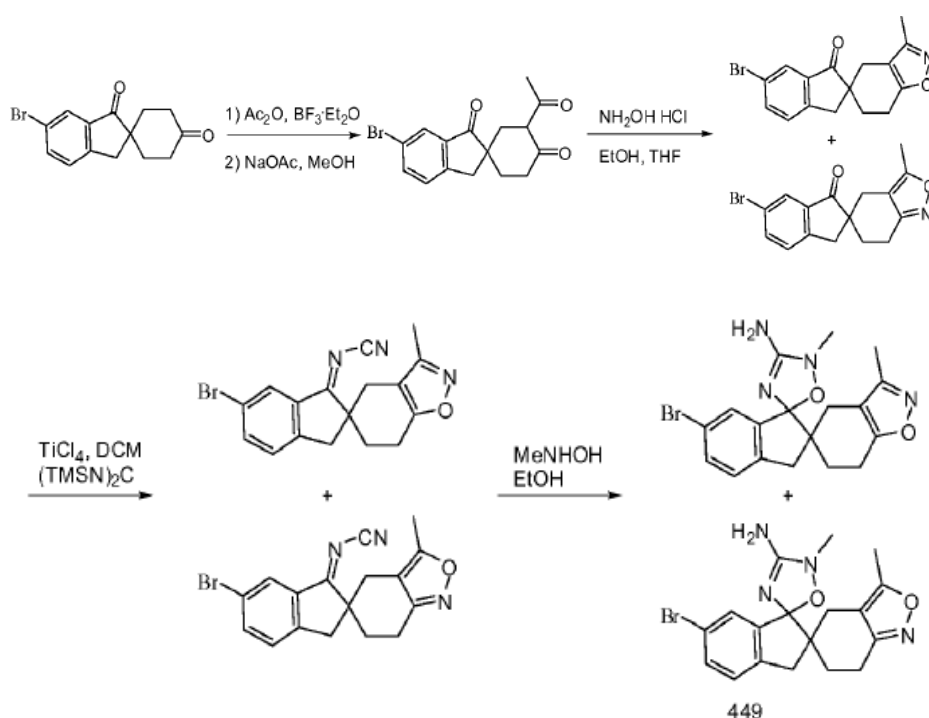
[001472] Uma solução de composto 17 (20 mg, 0,046 mmol), NH_4I (68 mg, 0,46 mmol) em NH_3 -EtOH (2 mL, 5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. Após ser resfriada, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: metanol = 10: 1 e HPLC preparativa para fornecer o composto 447 (8 mg, 43%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 2H). LCMS: t_R = 1,410 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 407 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 448

[001473] A uma solução de composto 447 (7 mg, 0,017 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foram adicionados ácido 3-cianofenilborônico (3,78mg, 0,025mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 0,2 mL) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,1 mg, 0,00017 mmol) sob nitrogênio, a mistura foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 15 minutos, análise de LCMS mostrou o completo consumo de composto 447. Água (2 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada através de uma almofada de celita, em seguida foi lavada com EtOAc (3 x 10mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa em sílica-gel eluindo com diclorometano: me-

tanol = 10: 1 seguido por HPLC preparativa para produzir o composto 448 (1,2 mg, 16%) como um sólido branco, ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,42-1,56 (m, 2H). LCMS: $t_R = 1,558$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 384. Síntese de Composto 449



Etapas 1: Preparação de 3-acetil-6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona

[001474] A uma suspensão de 6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (545,6 mg, 1,86 mmol) e Ac_2O (3 mL) que foi agitada em temperatura ambiente foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 mL) foi adicionado gota a gota. A cor da mistura tornou-se marrom escuro dentro de diversos minutos. A mistura reacional foi saciada com água gelada após ser agitada durante a noite, e agitada mais 1 hora antes de diluída com EA. Ela foi lavada com NaHCO_3 saturado aquoso e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na_2SO_4 anidro, e filtra-

da, e evaporada para produzir 580 mg de espuma marrom. A espuma marrom foi dissolvida em MeOH (6 mL). A esta solução foi adicionado uma solução de NaOAc (610 mg, 7,44 mmols) em H₂O (1 mL). A mistura foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida antes de ser redissolvido em EA (60 mL). A solução resultante foi lavada com H₂O e salmoura sucessivamente, e secada sobre Na₂SO₄ anidro, e filtrada, e evaporada para produzir óleo escuro, que foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel para produzir 294,5 mg do produto desejado como sólido amarelo claro. MS ESI +ve m/z 335 (M+H)⁺. t_R: 1,86 min.

Etapa 2: Preparação de 6'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro[benzo[d] isoxazol-5,2'-indeno]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro-[benzo[c]isoxazol-5,2'-indeno]-1'(3'H)-ona

[001475] Uma mistura de 3-acetil-6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (41,5 mg, 0,124 mmol) e NH₂OH·HCl (26 mg, 0,374 mmol) e EtOH/THF (2/0,5 mL) carregada em um tubo de teste de micro-ondas CEM de 10 mL foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 100°C durante 10 minutos. A esta mistura foi adicionado solução de 3-acetil-6'-bromoespiro[ciclo-hexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (41,5 mg, 0,124 mmol) em THF (0,5 mL) e NH₂OH·HCl (45 mg, 0,647 mmol). A mistura foi aquecida para 110°C durante mais 10 minutos no reator de micro-ondas CEM. NaHCO₃ (158 mg, 1,88 mmol) foi adicionado e agitado durante 5 minutos antes de filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel para produzir 70 mg do produto desejado como uma mistura com a relação próxima a 1:1. MS ESI +ve m/z 332 (M+H)⁺. t_R: 1,80 min.

Etapa 3: Preparação de N-(5'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro[benzo[c] isoxazol-5,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida e N-(5'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro[benzo[d]isoxazol-5,2'-indeno]-3'(1'H)-ilideno)cianamida

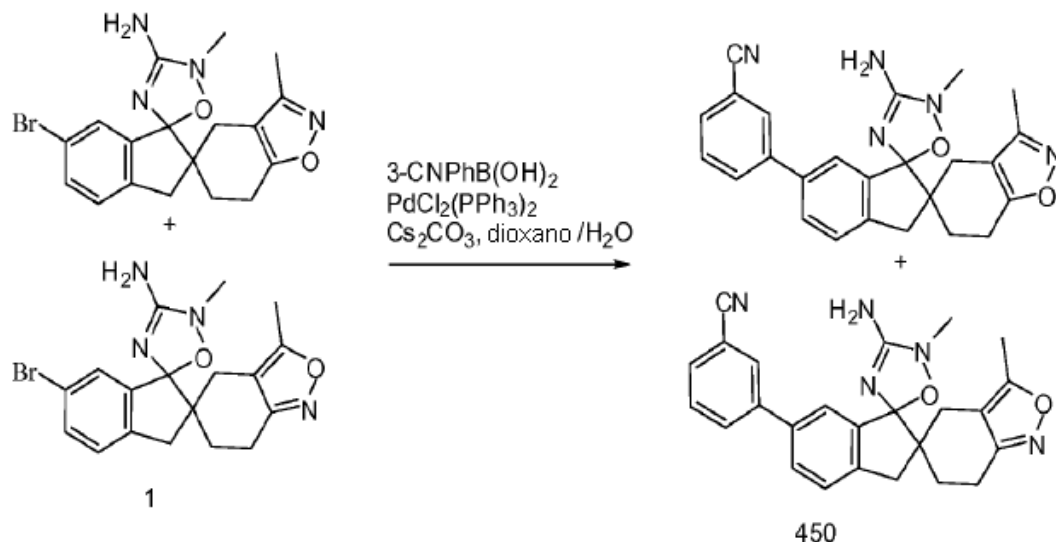
[001476] A uma solução de 6'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro[benzo [d]isoxazol-5,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-3-metil-6,7-di-hidro-4H-espiro [benzo[c]isoxazol-5,2'-inden]-1'(3'H)-ona (aprox. relação de 1:1) (70 mg, 0,21 mmol) em DCM anidroso (5 mL) sob atmosfera de N₂ em temperatura ambiente foi adicionado TiCl₄ (solução a 1,0 M em DCM, 0,42 mL, 0,42 mmol) gota a gota. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 1 hora antes de bis-trimetilsililcarbodiimida (86 mg, 105 µL, 0,46 mmol) ser adicionado. A mistura resultante foi agitada durante a noite. TiCl₄ (solução a 1,0 M em DCM, 0,42 mL, 0,42 mmol) foi adicionada, seguida por bis-trimetilsililcarbodiimida (86 mg, 105 µL, 0,46 mmol). A mistura foi agitada por mais 16 horas antes de ser saciada por água gelada. A mistura foi agitada mais 30 minutos e extraída com DCM 3 vezes, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e evaporada para produzir 76 mg de produto bruto, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 356 (M+H)⁺. t_R: 1,80 min.

Etapa 4: Preparação de composto 449

[001477] A uma suspensão de produto bruto acima em EtOH (3 mL) foi adicionado uma solução de N-metil-hidroxilamina (1,5 mL, preparada por adição de 25% peso de NaOMe em MeOH (72 µL, 1,26 mmol) a uma solução de MeNHOH·HCl (117 mg, 1,4 mmol) em EtOH (10 mL) sendo agitada por 5 minutos). Após ser agitada durante a noite, outra porção de N-metil-hidroxilamina (1,5 mL) foi adicionada seguida por mais porção igual de N-metil-hidroxilamina após 10 minutos. A mistura foi agitada durante a noite e evaporada até a secar e purificada por HPLC preparativa para produzir 80 mg do produto desejado como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 403 (M+H)⁺. t_R: 1,27 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,72 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,37, 3,36, 3,35, 3,34 (quatro s, total 3H), 3,01-2,39

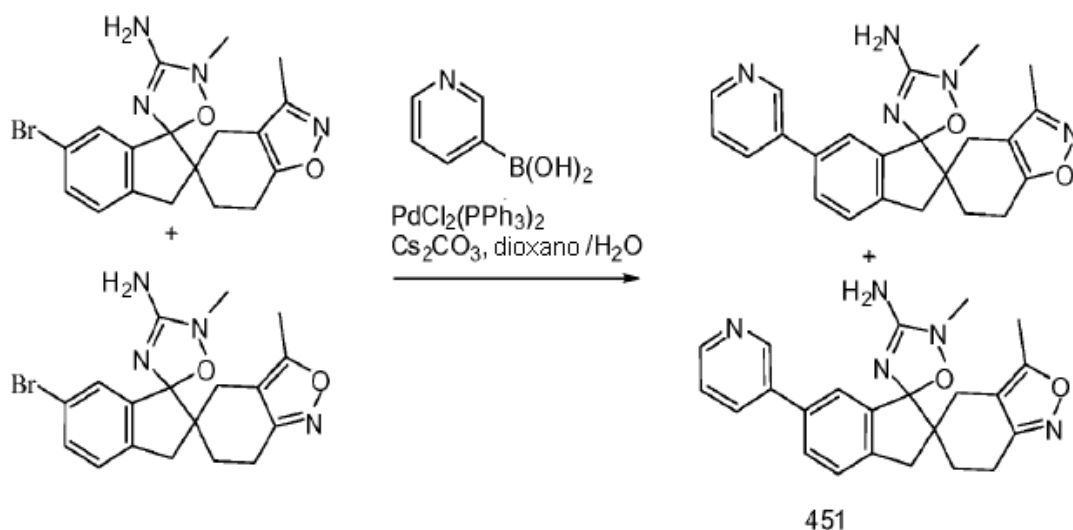
(m, 6H), 2,29, 2,25, 2,17, 2,13 (quatro s, total 3H), 2,30-1,87 (m, 2H).

Exemplo 385. Síntese de Composto 450



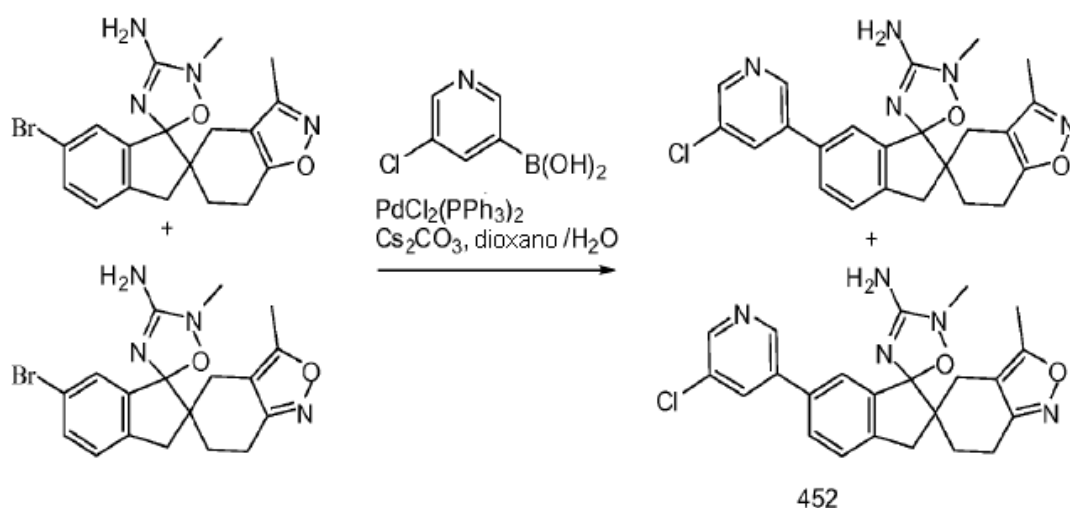
[001478] A uma solução de composto 1 sal de TFA (10 mg, 0,019 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (6 mg, 0,041 mmol) e Cs₂CO₃ (40 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) e H₂O (0,1 mL) carregada em um tubo de teste de micro-ondas CEM de 10 mL foi adicionado PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 0,0028 mmol), em seguida o sistema foi desgaseificado por varredura de N₂. O tubo foi selado e aquecido para 110°C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. Devido a baixa conversão PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 0,0028 mmol), e ácido 3-cianofenilborônico (6 mg, 0,041 mmol) foi adicionado e aquecida a 110°C durante mais 10 minutos em reator de micro-ondas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 5,7 mg do produto desejado como um sal de TFA. MS ESI +ve m/z 426 (M+H)⁺. t_R: 1,45 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 e 8,01 (dois s, total 1H), 7,98 e 7,93 (two d, J = 8,0 Hz, total 1H), 7,85 e 7,84 (dois s, total 1H), 7,81-7,63 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39, 3,38, 3,36 e 3,35 (quatro s, 3H), 3,10-2,45 (m, 6H), 2,31, 2,26, 2,19 e 2,14 (quatro s, 3H), 2,32-1,91 (m, 2H).

Exemplo 386. Síntese de Composto 451



[001479] O composto do título foi preparado pelo método descrito no exemplo 385. MS ESI +ve m/z 402 ($M+H$)⁺. t_R : 1,07 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 9,20 (s, 1H), 8,88-8,83 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,39, 3,38, 3,37 e 3,36 (quatro s, 3H), 3,13-2,44 (m, 6H), 2,30, 2,26, 2,19 e 2,14 (quatro s, 3H), 2,34-1,93 (m, 2H).

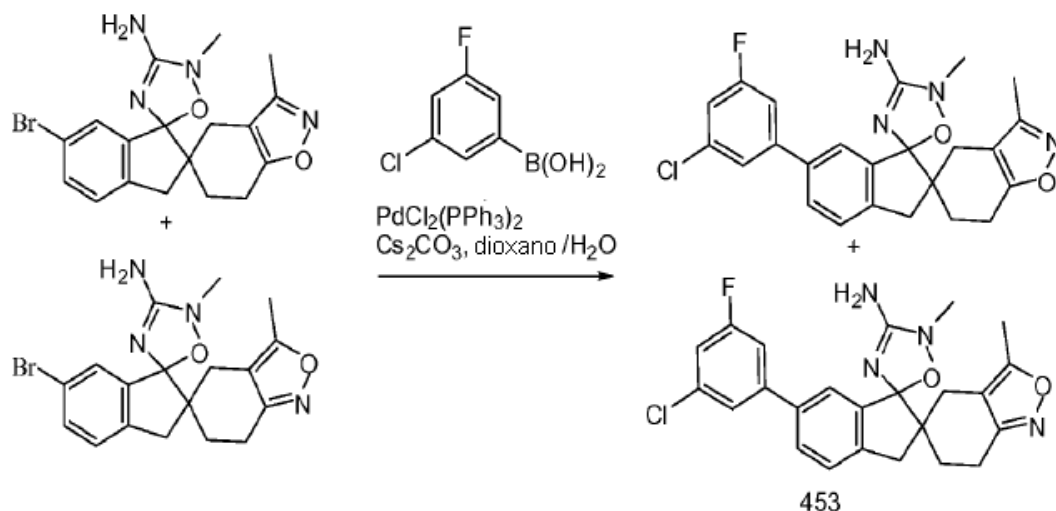
Exemplo 387. Síntese de Composto 452



[001480] O composto do título foi preparado pelo método descrito no exemplo 385. MS ESI +ve m/z 436 ($M+H$)⁺. t_R : 1,37 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39, 3,38, 3,36 e

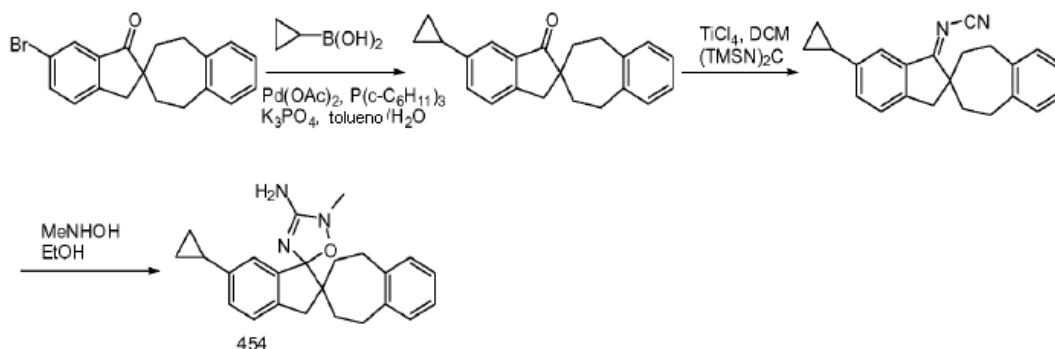
3,35 (quatro s, 3H), 3,11-2,45 (m, 6H), 2,31, 2,26, 2,19 e 2,14 (quatro s, 3H), 2,32-1,91 (m, 2H).

Exemplo 388. Síntese de Composto 453



[001481] O composto do título foi preparado pelo método descrito no exemplo 385. MS ESI +ve m/z 453 (M+H)⁺. t_R: 1,74 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,39, 3,38, 3,36 e 3,35 (quatro s, 3H), 3,09-2,45 (m, 6H), 2,30, 2,26, 2,19 e 2,14 (quatro s, 3H), 2,32-1,90 (m, 2H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ: -112,29, -112,83, -112,85, -112,88.

Exemplo 389. Síntese de Composto 454



Etapa 1:

[001482] Uma mistura de 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona (50 mg, 0,147 mmol), K₃PO₄ (125 mg,

0,588 mmol), ácido ciclopropilborônico (19 mg, 0,220 mmol), triciclohexilfosfina (4,2 mg, 0,015 mmol, 10%mol), tolueno (3 mL), H₂O (0,15 mL) e Pd(OAc)₂ (3,4 mmol, 0,0147mmol) carregada em um reator de micro-ondas CEM de 10 mL foi carregado N₂. A mistura foi aquecida a 110°C durante 70 minutos. A mistura reacional foi diluída com EA e lavada com H₂O e salmoura, e secada sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e evaporada para produzir o produto bruto, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação; MS ESI +ve m/z 303 (M+H)⁺. t_R: 2,30 min.

Etapa 2:

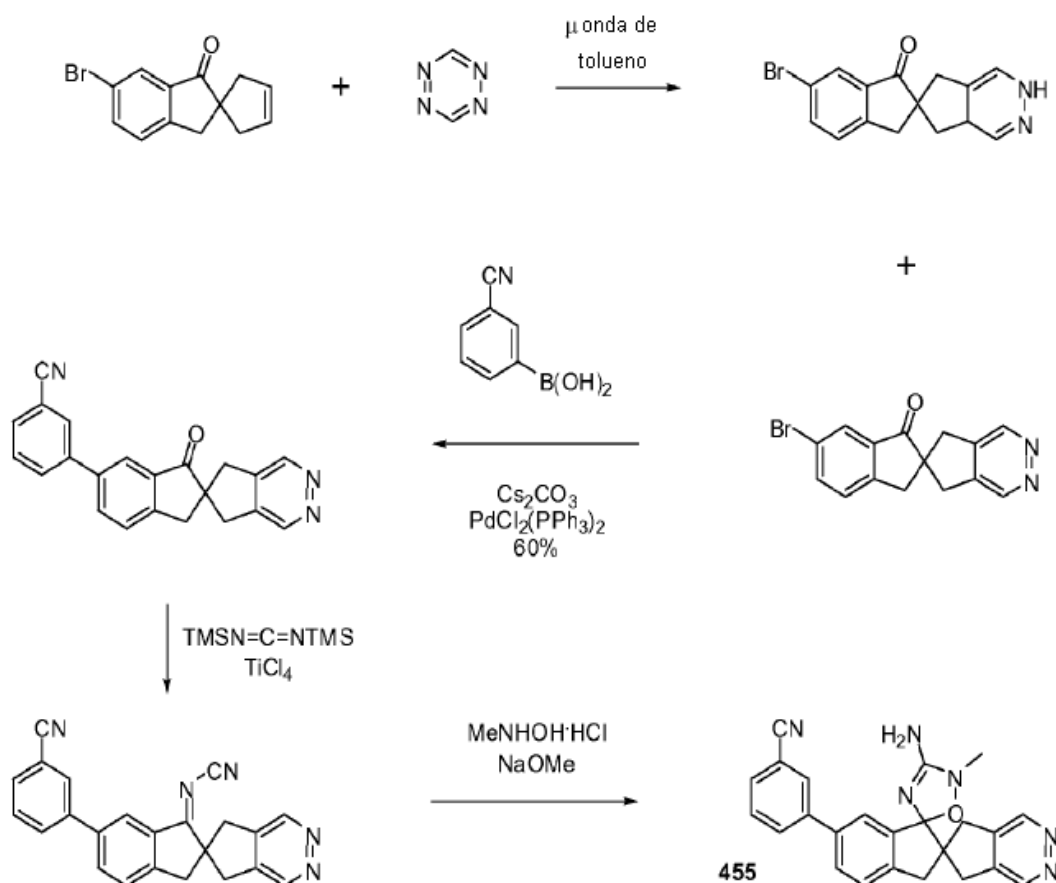
[001483] A uma solução do produto bruto acima em DCM anidroso (5 mL) sob atmosfera de N₂ em temperatura ambiente foi adicionado TiCl₄ (solução a 1,0 M em DCM, 0,42 mL, 0,42 mmol) gota a gota. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 1 hora antes de bistrimetilsililcarbodiimida (86 mg, 105 µL, 0,46 mmol) ser adicionada. A mistura resultante foi agitada durante a noite. TiCl₄ (solução 1,0 M em DCM, 0,65 mL, 0,65 mmol) foi adicionado seguido por bistrimetilsililcarbodiimida (137 mg, 167 µL, 0,735 mmol). A mistura foi agitada por mais 16 horas antes de saciada por água gelada. A mistura foi agitada mais 30 minutos e extraída com DCM 3 vezes, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e filtrada, e evaporadas para produzir o produto bruto desejado, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI +ve m/z 327 (M+H)⁺. t_R: 2,29 min.

Etapa 3:

[001484] A uma suspensão de produto bruto acima em EtOH (3 mL) foi adicionado uma solução de N-metil-hidroxilamina (4,15 mL, preparada adicionando-se 25%peso de NaOMe em MeOH (72 µL, 1,26 mmol) a uma solução de MeNH₂·HCl (117 mg, 1,4 mmol) em EtOH (10 mL) sendo agitada durante 5 minutos). Após ser agitada durante a

noite, a mistura reacional foi evaporada até a secura e purificada por HPLC preparativa para produzir 54 mg do produto desejado como o sal de TFA. MS ESI +ve m/z 374 (M+H)⁺. t_R: 1,78 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,34-2,94 (m, 4H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,06-1,49 (m, 5H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

Exemplo 390. Síntese de Composto 455



Etapa 1. 6'-bromo-5,7-di-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-2,4a,5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[001485] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com 6'-bromoespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (0,3045 g, 1,16 mmol), 1,2,4,5-tetrazina (0,1120 g, 1,36 mmol), e tolueno (5 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante

1 hora. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0657 g (18%) de 6'-bromo-5,7-di-hidroespiro [ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona, 0,0083 g (2%) de 6'-bromo-2,4a,5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona, e Recover 0,0550 g (18%) de 6'-bromoespiro[ciclopent[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona.

[001486] Para 6'-bromo-5,7-di-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona, LC-MS t_R = 1,35 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 315, 317 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 207,41, 152,76, 152,37, 148,80, 139,59, 137,86, 129,84, 128,04, 122,99, 57,87, 43,33, 42,33.

[001487] Para 6'-bromo-2,4a,5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona, LC-MS t_R = 1,41 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 317, 319 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,22 (m, 1H), 9,14 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 4H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H).

Etapa 2. 3-(1'-oxo-1',3',5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila

[001488] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com 6'-bromo-5,7-di-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona (0,0600 g, 0,19 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (0,1221 g, 0,83 mmol), Cs₂CO₃ (0,2822 g, 0,87 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), água (1 mL), e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,0360 g, 0,05 mmol). O tubo foi aquecido em um

reator de micro-ondas CEM a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e secadas sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0386 g (60%) de 3-(1'-oxo-1',3',5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta [d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila. LC-MS t_R = 1,43 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 338 (MH⁺).

Etapa 3. N-(5'-(3-cianofenil)-5,7-di-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida

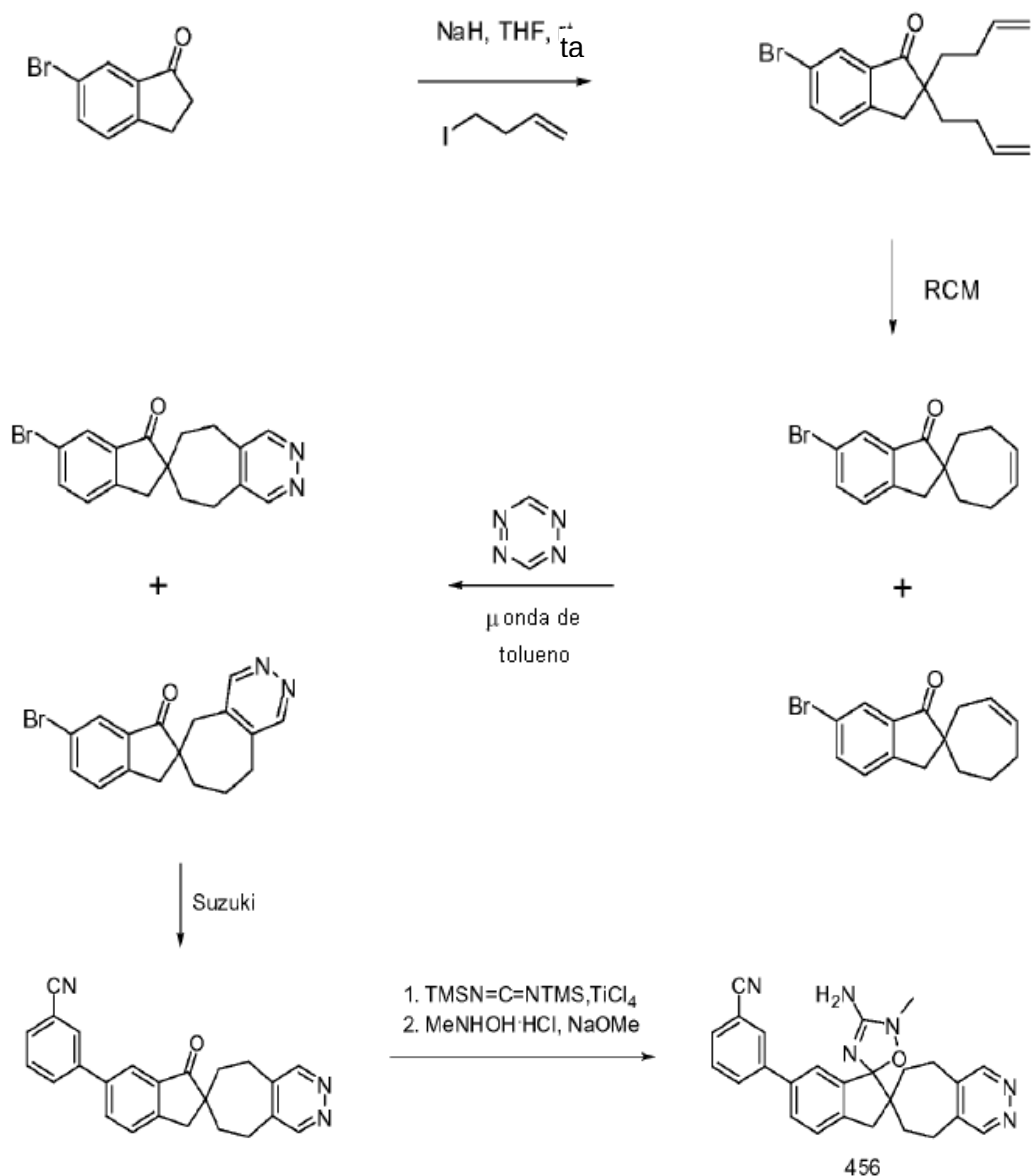
[001489] A uma solução de 3-(1'-oxo-1',3',5,7-tetra-hidroespiro[ciclopenta- [d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila (0,0386 g, 0,11 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado 0,5 mL de 1,0 M TiCl₄ em CH₂Cl₂ em temperatura ambiente. Após 1,5 h, 0,4 mL de bis(trimetilsilil)carbodiimida foi adicionado à solução amarela. A mistura resultante foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi saciada com gelo, diluída com CH₂Cl₂, e secada sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 1,43 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 362 (MH⁺).

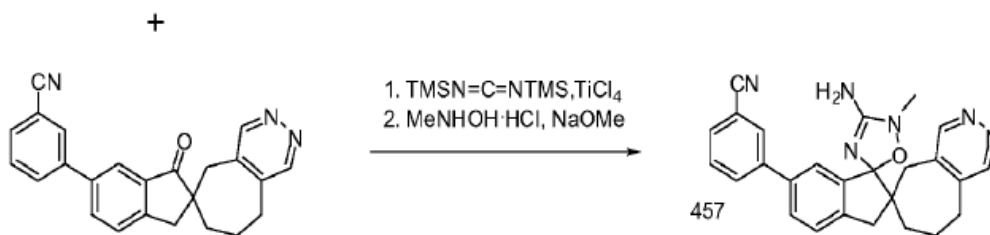
Etapa 4. composto 455

[001490] Um frasco de 50 mL foi carregado com 32 mL de EtOH, 0,8452 g de metóxido de sódio (25% peso de solução em MeOH), e 0,3707 g de cloridrato de N-metil-hidroxilamina. A suspensão foi filtrada por meio de filtro de HPLC e 10 mL do filtrado foram adicionados a N-(5'-(3-cianofenil)-5,7-di-hidroespiro[ciclopenta[d]piridazina-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida, obtida como descrito acima. A mistura

resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir o composto 455 como um sal de TFA. LC-MS *t_R* = 1,23 min em 3 minutos de cromatografia, *m/z* 409 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,36 (m, 2H), 8,03-7,48 (m, 7H), 3,78 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,35-3,17 (m, 7H).

Exemplo 391. Síntese de compostos 456 e 457





Etapa 1. 6-bromo-2,2-di(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[001491] A uma solução agitada de 6-bromo-1-indanona (0,5330 g, 2,52 mmols) em THF seco (10 mL) foi adicionado NaH (0,3380 g, 60% em um óleo mineral, 8,45 mmols) a 0 °C sob nitrogênio. Após ser agitada por 10 min, 4-iodobut-1-eno (1,3450 g, 7,39 mmols) foi adicionado e em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C, saciada com HCl a 1 N, extraída com acetato de etila, e secada sobre Na₂SO₄. Após os solventes foram evaporados, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,1304 g of 6-bromo-2,2-di(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona. LC-MS t_R = 2,33 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 319, 321 (MH^+); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,76-5,66 (m, 2H), 4,94-4,87 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 1,98-1,63 (m, 8H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 209,23, 151,43, 138,85, 137,85, 137,54, 127,94, 126,75, 121,55, 114,81, 52,87, 37,28, 36,58, 28,54.

Etapa 2. 6'-bromoespiro[ciclo-hept[4]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromoespiro[ciclo-hept[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[001492] A uma solução de 6-bromo-2,2-di(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (0,1300 g, 0,41 mmol) em tolueno (40 mL) foi adicionado catalisador de Hoveyda-Grubbs de 2^a geração [301224-40-8] (0,0308 g, 0,049 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C sob nitrogênio durante 20 horas. Após o solvente ser evaporado, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,1204 g (100%) de uma mistura de 6'-

bromoespiro[ciclo-hept[4]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromoespiro[ciclo-hept[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona como observado por ^1H RMN. LC-MS t_R = 2,25 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 291, 293 (MH^+).

Etapa 3. 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[001493] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com uma mistura de 6'-bromoespiro[ciclo-hept[4]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromoespiro[ciclo-hept[3]eno-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (0,1204 g), obtida como descrito acima, 1,2,4,5-tetrazina (0,0767 g, 0,93 mmol), e tolueno (5 mL). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 150 °C durante 1 hora. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,1646 g de uma mistura de 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona. LC-MS t_R = 6,21, 6,35 min em 16 minutos de cromatografia, t_R = 1,49 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 343, 345 (MH^+).

Etapa 4. 3-(1'-oxo-1',3',5,6,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-6'-il)benzonitrila e 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila

[001494] Um tubo de micro-ondas de 10 mL foi carregado com uma mistura de 6'-bromo-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-1'(3'H)-ona e 6'-bromo-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-1'(3'H)-ona (0,1646 g), obtida como descrito

acima, ácido 3-cianofenilborônico (0,2530 g, 1,7 mmol), Cs_2CO_3 (0,6177 g, 1,9 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), água (1 mL), e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0360 g, 0,05 mmol). O tubo foi aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0281 g de 3-(1'-oxo-1',3',5,6,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-6'-il)benzonitrila e 0,0925 g de 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila.

[001495] Para 3-(1'-oxo-1',3',5,6,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-6'-il)benzonitrila, LC-MS t_R = 1,51 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 366 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 4H), 7,75-7,63 (m, 3H), 3,40-3,23 (m, 6H), 2,01-1,85 (m, 4H).

[001496] Para 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila, LC-MS t_R = 1,54 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 366 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (m, 2H), 7,99-7,89 (m, 3H), 7,74-7,56 (m, 4H), 3,45-2,89 (m, 6H), 2,15-1,72 (m, 4H).

Etapas 5. Preparação de composto 456

[001497] A uma solução de 3-(1'-oxo-1',3',5,6,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-6'-il)benzonitrila (0,0281 g) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado 0,5 mL de 1,0 M TiCl_4 em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente. Após 1,5 hora, 0,4 mL de bis(trimetilsilil)carbodiimida foi adicionado à solução amarela. A mistura resultante foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18

horas. A mistura foi saciada com gelo, diluída com CH_2Cl_2 , e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto (0,0830g) foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS $t_R = 1,51$ min em 3 minutos de cromatografia, m/z 390 (MH^+).

[001498] Um frasco de 50 mL foi carregado com 33 mL de EtOH, 1,5833 g de metóxido de sódio (25% peso de solução em MeOH), e 0,6517 g de cloridrato de N-metil-hidroxilamina. A suspensão foi filtrada por meio de filtro de HPLC e 12 mL do filtrado foram adicionados a N-(5'-(3-cianofenil)-5,6,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-7,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno) cianamida, obtido como descrito acima. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi purificadas por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF_3COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir o composto 456 como um sal de TFA. LC-MS $t_R = 1,09, 1,23$ min em 3 minutos de cromatografia, m/z 437 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (m, 2H), 8,04-7,50 (m, 7H), 3,51-3,03 (m, 9H), 2,25-1,75 (m, 4H).

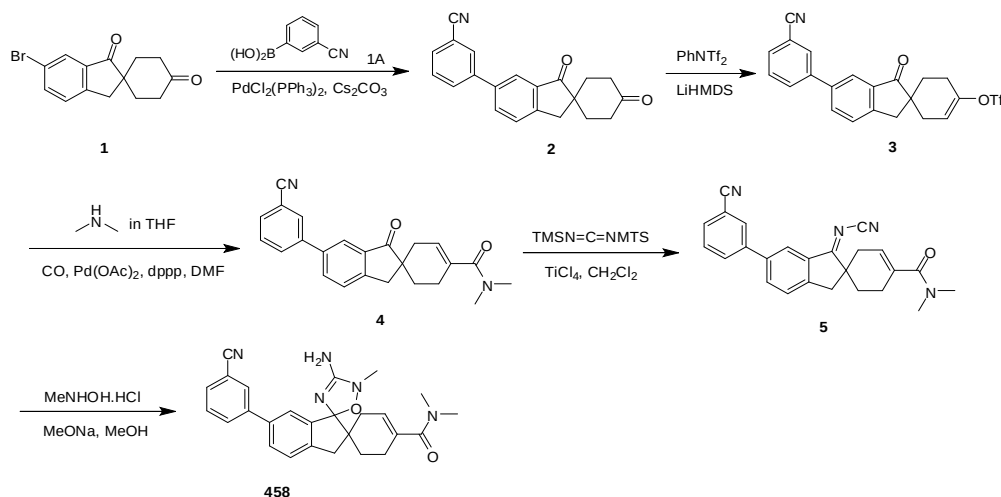
Etapa 6. Preparação de composto 457

[001499] A uma solução de 3-(1'-oxo-1',3',5,7,8,9-hexa-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-6'-il)benzonitrila (0,0925 g) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado 1,0 mL de 1,0 M TiCl_4 em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente. Após 1,5 hora, 0,8 mL de bis(trimetilsilil)carbodiimida foi adicionado à solução amarela. A mistura resultante foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi saciada com gelo, diluída com CH_2Cl_2 , e seca sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o produto bruto (0,1630 g) foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS $t_R = 1,58$ min em 3 minutos de cromato-

grafia, m/z 390 (MH^+).

[001500] Um frasco de 50 mL foi carregado com 33 mL de EtOH, 1,5833 g de metóxido de sódio (25% peso de solução em MeOH), e 0,6517 g de cloridrato de N-metil-hidroxilamina. A suspensão foi filtrada por meio de filtro de HPLC e 23 mL do filtrado foi adicionado a N-(5'-(3-cianofenil)-5,7,8,9-tetra-hidroespiro[ciclo-hepta[d]piridazina-6,2'-inden]-3'(1'H)-ilideno)cianamida, obtido como descrito acima. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μ m 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir o composto 457 como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,19, 1,25 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 437 (MH^+); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,25 (m, 2H), 8,16-7,35 (m, 7H), 3,63-1,62 (m, 13H).

Exemplo 392. Síntese de Composto 458



Etapa 1: Preparação de composto 2

[001501] Uma mistura de composto 1 (1,5 g, 5,1 mmols), ácido 3-cianofenilborônico (1,2 g, 7,7 mmols), Cs₂CO₃ aquoso (2 M, 20 mL) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 g, 0,21 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi agitada a 80 °C durante 1 hora. Após resfriamento, H₂O (50 mL) foi adicionado com agitação. A mistura foi se-

parada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL x 2). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL x 2), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo : acetato de etila = 50: 1 a 20: 1 para fornecer o composto 2 (1,4 g, 87,5% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz): δ 7,95-8,05 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,88-7,95 (s, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 7,68-7,73 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,55-7,68 (m, 2H), 3,30-3,35 (s, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 1,96$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 316,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparação de composto 3

[001502] A uma solução de composto 2 em THF (60 mL) foi adicionado LiHMDS (10 mL, 10 mmols, 1,0 M em THF) gota a gota a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 1 hora e uma solução de PhNTf_2 (3,2 g, 8,88 mmol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante mais 2 horas e em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi saciada com salmoura (50 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: acetato de etila = 50: 1 a 20: 1 para fornecer o composto 3 (1,5 g, 78,9% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,85-7,95 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,80-7,85 (s, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 1H), 5,80-5,85 (m, 1H), 3,05-3,15 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz), 2,90-3,00 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H). LC-MS: $t_R = 2,30$ min em 3

minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 448,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparação de composto 4

[001503] Uma mistura de composto 3 (0,70 g, 1,6 mmol), dimetilamina em THF (40 mL, 80 mmol, 1 M em THF), $Pd(OAc)_2$ (0,011 g, 0,048 mmol) e dppp (20 mg, 0,048 mmol) foi agitada a 70 °C sob atmosfera de CO (10 PSI) durante 24 horas. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado a vácuo e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com diclorometano : metanol = 100: 1 a 50: 1 para fornecer o composto 4 (0,43 g, produção: 72,9%) como um sólido marrom. ^1H RMN ($DMSO-d_6$ 400 MHz): δ 8,20-8,25 (s, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 7,95-8,00 (s, 1H), 7,70-8,00 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,55-7,65 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,10-3,20 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 2,90-3,00 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 2,70-2,80 (m, 6H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H).

[001504] LC-MS: t_R = 1,90 min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 371,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparação de composto 5

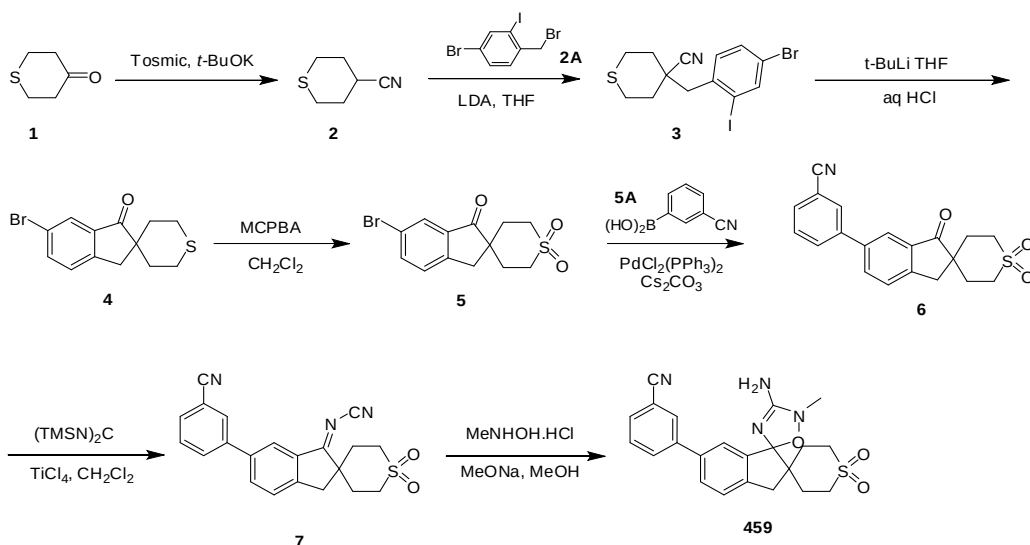
[001505] A uma solução de composto 4 (50 mg, 0,13 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (3 mL) foi adicionado $TiCl_4$ (0,26 mL, 0,26 mmol, 1 M em CH_2Cl_2) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em micro-ondas a 50 °C durante 15 minutos, em seguida bis(trimetilsilil)carbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C in micro-ondas durante 15 minutos. A mistura foi vertida em água gelada (5 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (20 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto bruto 5 (60 mg, bruto) como um sólido amarelo pálido que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

Etapa 5: Preparação de composto 458

[001506] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (13 mg, 0,15 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado MeONa (75 mg, 0,15 mmol, 25% (peso.) em MeOH), seguido por composto 5 (60 mg, 0,15 mmol). Após agitada em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi completada detectando por LC-MS, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 458 (15 mg, 22,7% de rendimento para 2 etapas) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,95-8,00 (s, 1H), 7,90-7,95 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,70-7,75 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,55-7,60 (dd, 1H, $J = 4,0, 8,0$ Hz), 5,80-5,90 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,05-3,10 (m, 3H), 2,95-3,05 (m, 3H), 2,75-2,85 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H).

[001507] LC-MS: $t_R = 1,55$ min em 3 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 393. Síntese de Composto 459



Etapa 1: Preparação de composto 2

[001508] A uma solução agitada de $t\text{-BuOK}$ (9,66 g, 86 mmols) em THF (500 mL) foi adicionado Tosmic (16,8 g, 86 mmols) e composto 1 (10 g, 86 mmols) a -10°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 1 ho-

ra. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo foi extraído com éter, os extratos foram lavados com água e secados sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em MeOH (125 mL). A esta solução foi adicionado uma solução de sódio (3,9 g, 172 mmol) em MeOH (250 mL), e em seguida a mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em uma sílica-gel (hexanos: EtOAc = 20: 1) para produzir o composto 2 (2 g, produção 23%). ^1H RMN (CDCl_3 400MH): δ 2,73-2,82 (m, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 4H).

Etapa 2: Preparação de composto 3

[001509] A uma solução de LDA (6 mL, 10,8 mmols, 1,8 M em THF) em THF (15 mL) foi adicionado a solução de composto 2 (690 mg, 5,4 mmols) em THF (5 mL) lentamente a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, e a mistura reacional foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. À mistura resultante foi adicionado a solução de composto 2A (1,83 g, 4,9 mmols) em THF (5 mL). A mistura resultante foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas, e em seguida saciada com água (15 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 3 (372 mg, rendimento 24%) como um sólido amarelo.

Etapa 3: Preparação de composto 4

[001510] Um frasco de fundo redondo de 50 mL secado por chama foi carregado com o composto 3 (372 mg, 0,88 mmol) e THF anidro (15 mL) sob atmosfera de N_2 . A solução resultante foi agitada e resfriada para $-70\text{ }^\circ\text{C}$, e solução a 1,3 M de t-BuLi em hexano (1,36 mL, 1,76 mmol, 2 eq.) foi adicionado gota a gota. Cor vermelho profundo foi observada durante a adição. A reação foi agitada mais 1 hora após a adição. A reação foi saciada com MeOH (0,1 mL), e seguida por so-

lução aquosa de HCl a 2 M (2 mL). A solução resultante foi concentrada para remover o solvente orgânico. O resíduo foi agitado em solução de HCl aquosa a 0,5 M (10 mL). A suspensão foi aquecida até o refluxo (banho de óleo 105 °C). A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. A massa foi lavada com H₂O. O sólido amarelo claro foi coletado e co-evaporado com MeOH duas vezes para remover água para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 4 (150 mg, produção 56%) como um sólido branco.

Etapas 4: Preparação de composto 5

[001511] A uma solução de composto 4 (80 mg, 0,27 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) e foi adicionado gota a gota m-CPBA (186 mg, 1,08 mmol) mantida abaixo 20 °C. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido foi filtrado, e o filtrado lavado com NaHCO₃, extraído com CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado a vácuo para fornecer o composto bruto 5 (80 mg, 95%). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,97-3,01 (m, 2H), 2,30 (m, 4H).

Etapas 5: Preparação de composto 6

[001512] Uma mistura de composto 5 (100 mg, 0,3 mmol), composto 5A (89 mg, 0,6 mmol), Cs₂CO₃ (2 M, 0,45 mL) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg) em 1,4-dioxano (5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi agitada em micro-ondas a 120 °C durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado TLC prep. para fornecer o composto 6 (40 mg, produção de 30%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,05 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,72 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,30 (m, 4H).

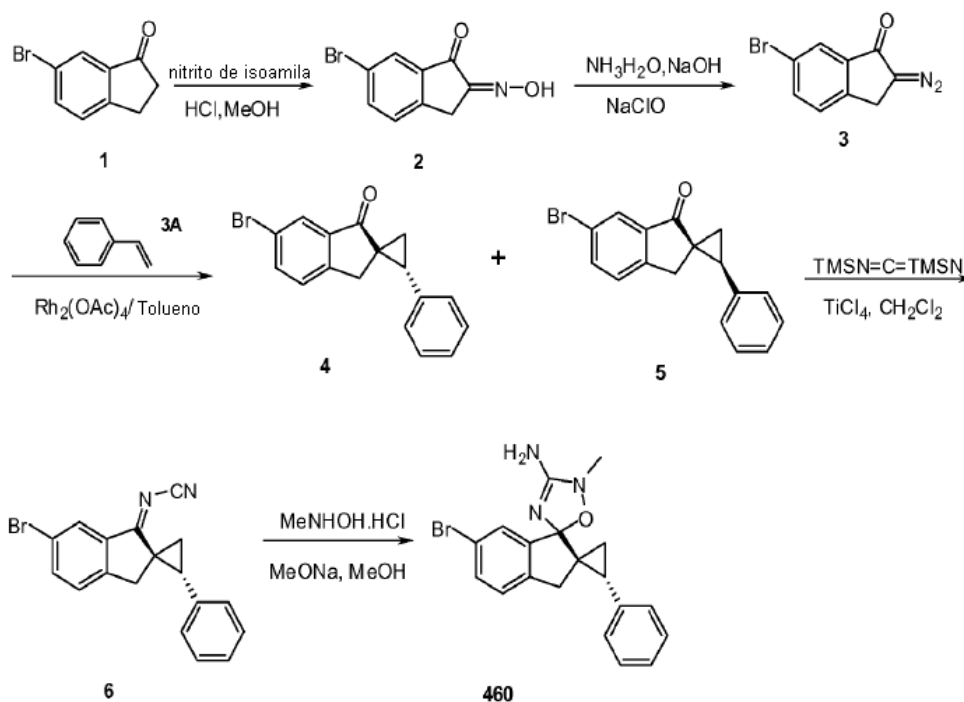
Etapas 6: Preparação de composto 7

[001513] A uma solução de composto 6 (40 mg, 0,11 mmol) em DCM

(3 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,22 mL, 0,22 mmol) e a mistura foi agitada em micro-ondas a 50°C durante 10 minutos. Após a reação, bis-trimetilsililcarbodiimida (62 mg, 0,33 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em micro-ondas a 60°C durante 10 minutos. A reação foi saciada com água gelada e extraída com CH_2Cl_2 , a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada e concentrada para fornecer o produto 7 (20 mg, 57%).

Etapa 7: Preparação de Composto 459

[001514] A uma solução de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (4,4 mg, 0,05 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado NaOMe (10% em MeOH, 24,3 mg, 0,045 mmol) e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Em seguida, uma solução de composto 7 (20 mg, 0,05 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado à solução acima. Em seguida, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Em seguida, a solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado TLC prep. e HPLC para fornecer o composto 459 (2 mg, produção 10%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,93 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (m, 5H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 1H). LC-MS $t_R = 0,989$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo 394. Síntese de Composto 460Procedimento para a preparação de composto 2

[001515] Uma solução de composto 1 (6,3 g, 0,03 mmol) em metanol (60 mL) foi aquecida para 40 °C, em seguida 3 mL de HCl conc. foi adicionado gota a gota, seguido por nitrito de isoamila (4,38 mL, 0,033 mmol). A mistura reacional foi agitada a 40 °C durante 1 hora. O precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com metanol (2 x 25 mL), secado no vácuo até a secura para fornecer o composto 2 (4,0 g, 56%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,87-7,89 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,57-7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 3

[001516] Uma solução de composto 2 (2,5 g, 10,4 mmols) em solução de NaOH aquosa a 1,2 N (10 mL) e água (250 mL) foi resfriada para 4 °C, em seguida amônia (3 mL) foi adicionado, seguido por solução de NaClO aquosa a 5% (40 mL). Após adição, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 3 horas, em seguida foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 125 mL). As fases orgânicas combinadas

foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto 3 (1,1 g, 46%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).

Procedimento para a preparação de compostos 4 e 5

[001517] A uma suspensão de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (26 mg, 0,059 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionado o composto 3A (4,41 g, 42,3 mmols) a 20~25 °C, em seguida uma solução de composto 3 (1,0 g, 4,23 mmols) em tolueno (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura durante 30 minutos, e agitada por mais uma hora. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 50: 1 a 30: 1) para fornecer dois isômeros: composto 4 (250 mg, 30%) e composto 5 (600 mg, 64%). ^1H RMN composto 4 (CDCl_3 400 MHz): δ 7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,68-7,71 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,39-7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H), 3,35-3,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 2,93-2,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H). LC-MS: $t_R = 1,43$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 312,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN composto 5 (CDCl_3 400 MHz) δ 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65-7,67 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,33-7,37 (t, $J = 7,2, 14,8$ Hz, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,14-7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,94-3,00 (m, 2H), 2,73-2,77 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H).

[001518] LC-MS: $t_R = 1,36$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 312,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 6

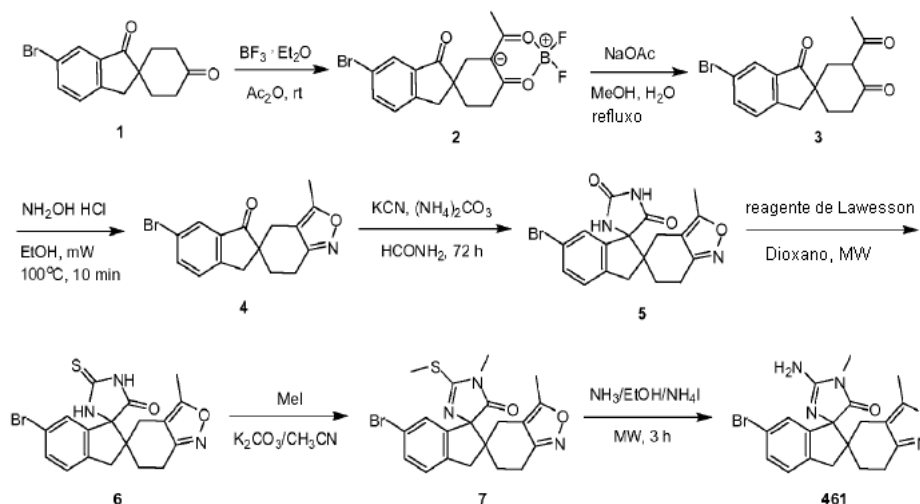
[001519] A uma solução de composto 4 (60 mg, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (1 mL) foi adicionado uma solução de TiCl_4 (0,387 mL, 0,38 mmol in CH_2Cl_2) em temperatura ambiente. Após agitar durante 1 hora, bis(trimetilsilil)carbodiimida (70 mg, 0,38 mmol) foi adicionado, em

seguida a mistura final foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi saciada pela adição de gelo (5 g), extraída com CH_2Cl_2 (10 mL). A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto 6 (70 mg, 42%) com 39% de pureza, que foi usado na etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS: $t_R = 1,505$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 336,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 460

[001520] A uma solução de $\text{MeNHOH}\cdot\text{HCl}$ (17,4 mg, 0,208 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado MeONa (10,3 mg, 0,187 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida uma solução de composto 6 (60 mg, 0,19 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionada gota a gota em temperatura ambiente e agitada durante 10 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por RP-HPLC preparativa para fornecer o composto 460 (2,7 mg, 34%) como um sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,35-7,44 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 2,99-3,33 (m, 3H), 2,38-2,78 (m, 3H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 1H). LC-MS: $t_R = 1,15$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 384,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 395. Síntese de Composto 461



Procedimento para a preparação de composto 2

[001521] A uma suspensão de composto 1 (545,6 mg, 1,86 mmol) em Ac_2O (3 mL) foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 mL) gota a gota em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite e saciada com água gelada. A mistura foi agitada mais 1 hora e extraída com acetato de etila (25 mL) lavada com H_2O (20 mL), NaHCO_3 aquoso saturado (20 mL) e salmoura (20 mL) sucessivamente, em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrada e concentrada para fornecer o composto bruto 2 (600 mg, 84%) como uma espuma marrom claro, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001522] A uma solução de crude composto 2 (300 mg, 0,78 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado uma solução de NaOAc (305 mg, 3,72 mmols) em H_2O (0,5 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. MeOH foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (10 mL), lavada com H_2O (10 mL) e salmoura (10 mL) sucessivamente, secada sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrada e concentrada até a secura. O óleo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexanos: EtOAc = 20: 1) para fornecer o composto 3 (153 mg, 69%); ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27-7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,51 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 4

[001523] A uma solução de composto 3 (153 mg, 0,46 mmol) em uma mistura de EtOH (10 mL) e THF (2,5 mL) foi adicionado $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (95 mg, 1,37 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexanos: EtOAc = 10: 1) para fornecer o composto 4 (100 mg, 66%) como um sólido amarelo claro.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001524] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 4 (1,8 g, 5,4 mmols), KCN (706 mg, 10,8 mmols) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3,9 g, 40,5 mmols) em formamida (50 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 72 horas, resfriada para a temperatura ambiente e vertida em gelo (50 g). Após acidificação com solução de HCl concentrada (20 mL), a mistura resultante foi filtrada e a massa filtrante foi dissolvida em acetato de etila (100 mL) e lavada com água (5 x 20 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto 5 (1 g, 47%) como um sólido marrom, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 6

[001525] Uma suspensão de composto 5 (400 mg, 0,99 mmol) e reagente de Lawesson (402 mg, 0,99 mmol) em 1,4-dioxano anidro (15 mL) foi agitada a 150 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por TLC prep. para fornecer o composto 6 (140 mg, 34%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 7

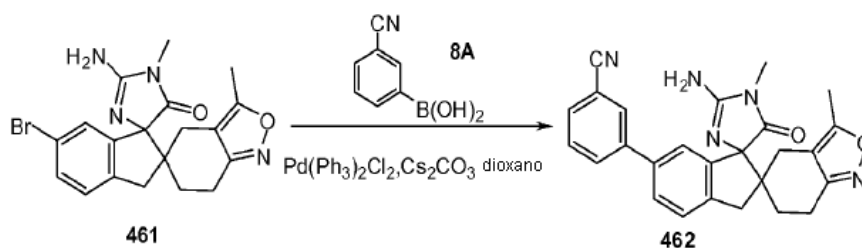
[001526] A uma solução de composto 6 (230 mg, 0,55 mmol) em CH_3CN (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (304 mg, 2,2 mmols). Após ser agitada durante 5 minutos, MeI (155 mg, 1,1 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por TLC prep. para fornecer o composto 7 (120 mg, 50%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 461

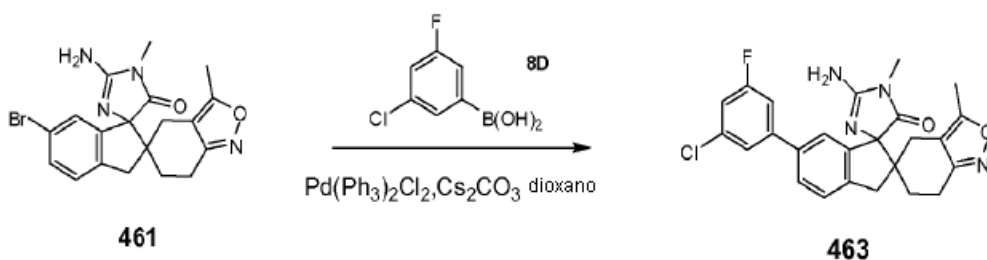
[001527] Uma solução de composto 7 (140 mg, 0,31 mmol) e NH_4I (362 mg, 2,5 mmols) em NH_3/EtOH (5,0 N, 5mL) foi agitada a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 3 horas. A mistura reacional foi

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (15 mL) e agitada durante 30 minutos. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por prep-HPLC (básica) para fornecer o composto 461 (80 mg, 57%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,882$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414, 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,52-7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,81 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

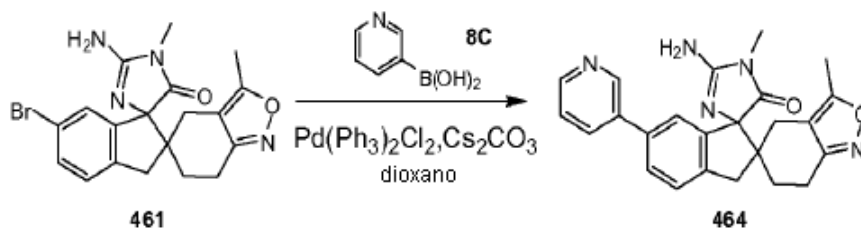
Exemplo 396. Síntese de Composto 462



[001528] A uma solução de composto 461 (20 mg, 0,047 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado o composto 8A (15 mg, 0,10 mmol) e Cs_2CO_3 aq. (2M, 0,072 mL, 0,14 mmol), e desoxigenada borbulhando uma corrente de nitrogênio. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 0,071 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 30 minutos. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 462 (4,1 mg, 19%). LC-MS: $t_R = 1,08$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 438,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,934 (s, 1H), 7,85-7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61-7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51-7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35-7,40 (t, $J = 8,0, 10,6$ Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,12-3,15 (s, 3H), 2,67-2,80 (m, 3H), 2,46-2,50 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,23-2,31 (t, $J = 18,4, 15,6$ Hz, 1H), 2,10-2,18 (t, $J = 15,6, 18,8$ Hz, 2H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 1H).

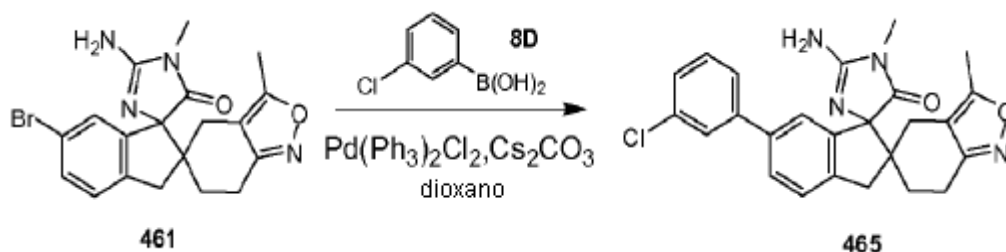
Exemplo 397. Síntese de Composto 463

[001529] De acordo com uma síntese similar de composto 462, o composto 461 (20 mg, 0,05 mmol) foi acoplado com o composto 8D (16,8 mg, 0,097 mmol) para fornecer o composto 463 (2,5 mg, 11%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,036$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 464 $[\text{MH}^+]$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,61-7,64 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,12-3,15 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 3H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 398. Síntese de Composto 464

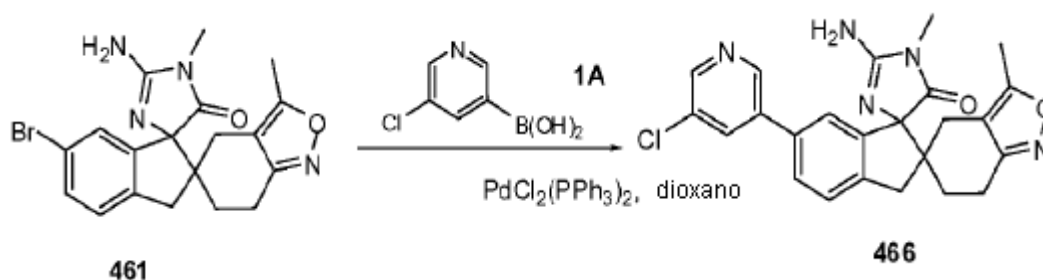
[001530] De acordo com uma síntese similar de composto 462, o composto 461 (20 mg, 0,048 mmol) foi acoplado com o composto 8C (12 mg, 0,096 mmol) para fornecer o composto 464 (2,8 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,757$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 8,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,67 (m, 1H).

Exemplo 399. Síntese de Composto 465



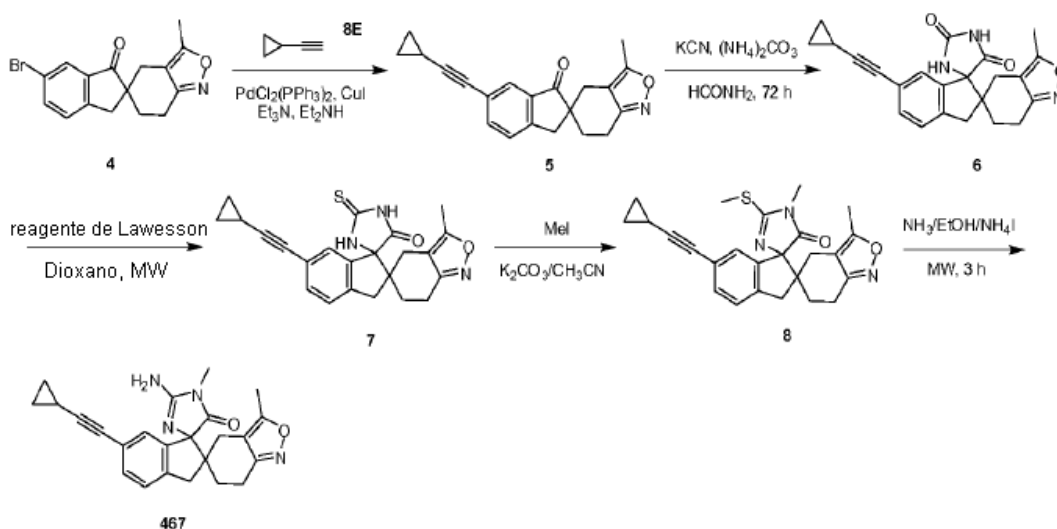
[001531] De acordo com uma síntese similar de composto 462, o composto 461 (20 mg, 0,048 mmol) foi acoplado com composto 8D (11,3 mg, 0,072 mmol) para fornecer o composto 465 (11 mg, 50%.); LC-MS t_R = 1,021 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 447 $[M+H]^+$. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H).

Exemplo 400. Síntese de Composto 466



[001532] De acordo com uma síntese similar de composto 462, o composto 461 (30 mg, 0,072 mmol) foi acoplado com o composto 1A (23 mg, 0,144 mmol) para fornecer o composto 466 (1,5 mg, 6%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,921 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 448,0 $[M+H]^+$. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,15-2,38 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 4H), 1,59 (m, 1H).

Exemplo 401. Síntese de Composto 467



Procedimento para a preparação de composto 5

[001533] O composto 4 (500 mg, 1,5 mmol) foi dissolvido em Et₃N (10 mL) e Et₂NH (2 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₂Cl₂ (150 mg) e CuI (142,5 mg) sob uma atmosfera de nitrogênio. O composto 8E (1 mL) foi adicionado por seringa. O sistema foi desgaseificado, purgada N₂ mais uma vez, a reação foi aquecida a 50 °C durante 12 horas, LCMS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 2: 1) para fornecer o composto 5 (262 mg, 55%) como um sólido amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 6

[001534] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 5 (262 mg, 0,83 mmol), KCN (107 mg, 1,65 mmol), (NH₄)₂CO₃ (594 mg, 6,19 mmols) e formamida (20 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 72 horas, em seguida foi resfriada e vertida em gelo. Após acidificação com solução de HCl conc. para pH = 1, a mistura foi filtrada, e o sólido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (500 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 200 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (CH₂Cl₂: MeOH = 50: 1) para fornecer o composto 6 (178 mg, 55%) como um sólido laranja.

Procedimento para a preparação de composto 7

[001535] À solução de composto 5 (100 mg, 0,26 mmol) e reagente de Lawesson (104 mg, 0,26 mmol) em dioxano (3 mL) foi aquecido a 150 °C durante 30 minutos em um reator de micro-ondas. A mistura foi resfriada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexanos: EtOAc = 20: 1) para fornecer o composto 7 (30 mg, 38%) como um sólido laranja claro.

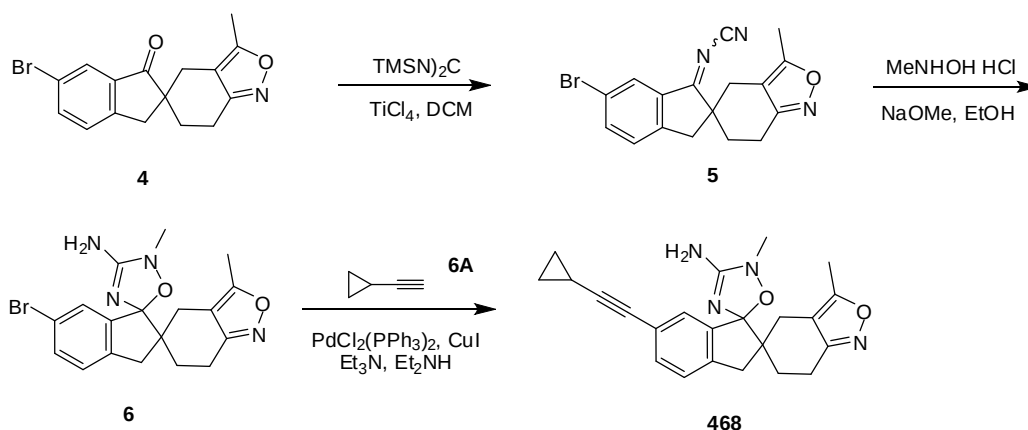
Procedimento para a preparação de composto 8

[001536] A uma solução de composto 7 (70 mg, 0,17 mmol) em CH₃CN (2 mL) foi adicionado K₂CO₃ (96 mg, 0,69 mmol) e Mel (48 mg, 0,34 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (hexanos: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 8 (38 mg, 51%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 467

[001537] Uma solução de composto 7 (38 mg, 0,088 mmol) e NH₄I (102 mg, 0,70 mmol) em uma solução de NH₃/EtOH (2 mL, 0,5 N) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e ao resíduo foi adicionado CH₂Cl₂ (20 mL) e filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) e HPLC preparativa para fornecer o composto 467 (3,1 mg, 8,8%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,979 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 401 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,24 (m, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Exemplo 402. Síntese de Composto 468



Procedimento para a preparação de composto 5

[001538] A uma solução de composto 4 (100 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado TiCl_4 (0,6 mL, 1,0 M em CH_2Cl_2 , 0,6 mmol) e a mistura foi reagida em micro-ondas a 50 °C durante 10 minutos. Após a reação, bis-trimetilsililcarbodiimida (168 mg, 0,9 mmol) foi adicionado e a mistura foi reagida em micro-ondas a 60 °C durante 10 minutos. A reação foi saciada pela adição de água gelada e extraída com CH_2Cl_2 , a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada e concentrada para fornecer o produto 5 (104 mg, 97%) como um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 6

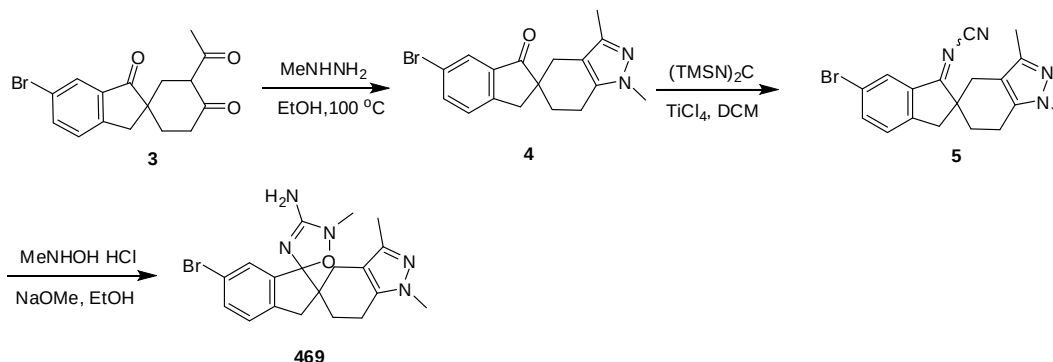
[001539] A uma solução de MeNHOH.HCl (24,4 mg, 0,29 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaOMe (10% peso em MeOH, 141 mg, 0,26 mmol) e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Em seguida, a uma solução de composto 5 (104 mg, 0,29 mmol) em MeOH (8 mL) foi adicionado a solução acima. Em seguida, a mistura reacional final foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. Em seguida, a solução foi concentrada e o resíduo foi purificado, que foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto 6 (80 mg, 68%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 468

[001540] O composto 6 (40 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em Et_3N (3 mL) e Et_2NH (1 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg) e CuI (5 mg). O composto 6A (0,5 mL) foi adicionado por seringa. O sistema foi desgaseificado, purgado N_2 mais uma vez, a reação foi aquecida a 50°C durante 12 horas, LCMS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa e HPLC preparativa para fornecer o composto 468 (1,9 mg, 5%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 0,994$ min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,15-7,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,00-7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,20 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Exemplo 403. Síntese de Composto 469



Procedimento para a preparação de composto 4

[001541] A uma solução de composto 3 (140 mg, 0,42 mmol) em EtOH anidro (5 mL) foi adicionado CH_3NHNH_2 (95 mg, 2,09 mmols). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc) para fornecer o composto 4 (42 mg, 29%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

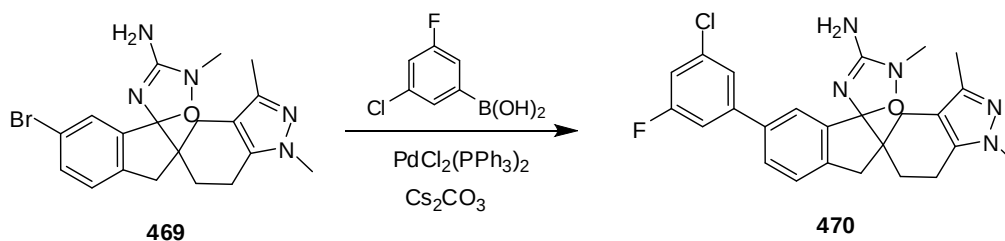
[001542] A uma solução de composto 4 (42 mg, 0,12 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) foi adicionado TiCl_4 (115 mg, 0,61 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas, em seguida bis(1,1,1-trimetilsililamina) de N,N'-

metanodiilideno (168 mg, 0,36 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 40 minutos em um reator de micro-ondas. A mistura reacional foi vertida em gelo (20 g) e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 30 mL), secadas sobre sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc) para fornecer o composto 5 (10 mg, 24%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 469

[001543] A uma solução de composto 5 (10 mg, 0,027 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado MeNHOOHCl (2,3 mg, 0,027 mmol) e solução de MeONa (10% peso em MeOH, 13,5 mg, 0,025 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 469 (10 mg, 88%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,851 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 418 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60-7,48 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,73 (m, 3H), 2,20-3,15 (m, 3H), 2,88-2,63 (m, 3H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,18-1,94 (m, 4H), 1,81-1,80 (m, 1H).

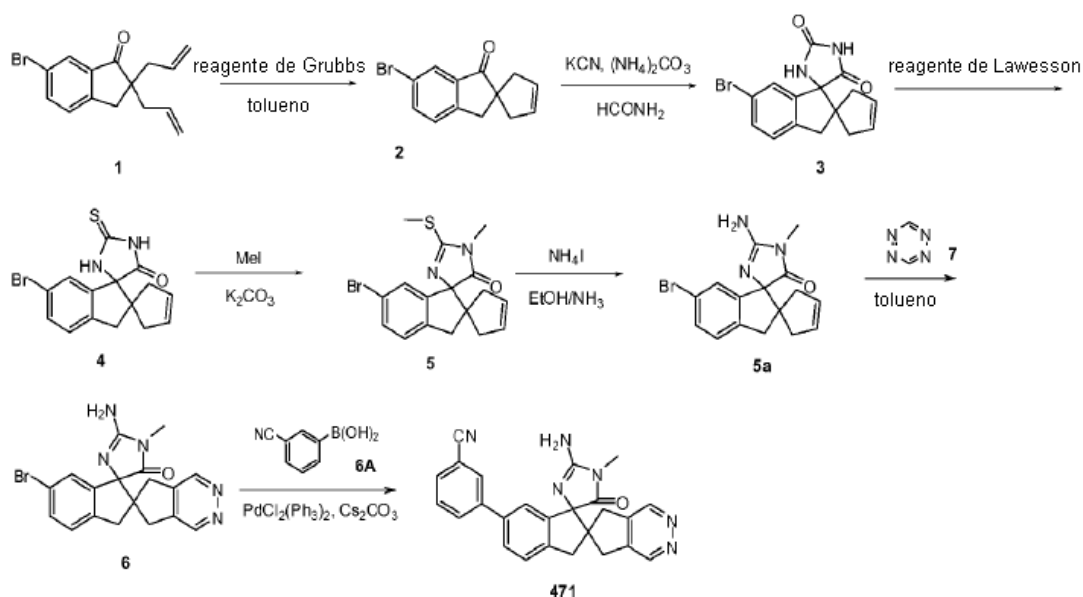
Exemplo 404. Síntese de Composto 470



[001544] A uma solução de composto 469 (20 mg, 0,048 mmol) e ácido 3-cloro-5-fluoro-fenil borônico (12,6 mg, 0,072 mmol) em dioxano (3 mL) foi adicionado $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,7 mg, 0,009 mmol) e Cs_2CO_3 (2N, 0,048 mL, 0,096 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 110 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas sob nitrogênio, em seguida diluída com acetato de etila (80 mL), lavada com salmoura (2

x 50 mL), secada sobre sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 470 (11 mg, 50%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,983 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 466 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,14-3,06 (m, 3H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 1H).

Exemplo 405. Síntese de Composto 471



Procedimento para a preparação de composto 2

[001545] A uma solução de composto 1 (7,0 g, 24,1 mmols) em tolueno (600 mL) foi adicionado catalisador Grubbs de primeira geração (2,98 g, 3,62 mmols), e a mistura reacional foi refluxada durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc=100:1) para fornecer o composto 2 (5,21 g, 82%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,464 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 263,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,84 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 14,8 Hz, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 3

[001546] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 2 (2 g, 7,6 mmols), KCN (988 mg, 15,2 mmols), e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (5,8 g, 60,8 mmols), formamida (60 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e vertida em gelo. Após acidificação com HCl conc. (50 mL), a mistura foi filtrada para fornecer o sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (600 mL) e lavado com água (2 x 150 mL). A fase orgânica combinada foi secada e concentrada para fornecer o composto 3 (2,2 g, 87%) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001547] A uma solução de composto 3 (600 mg, 1,8 mmol) em 1,4-dioxano (45 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (800 mg, 2,97 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 120 °C durante 60 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 5: 1) para fornecer o composto 4 (410 mg, 65%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001548] A uma solução de composto 4 (300 mg, 0,86 mmol) em CH_3CN (15 mL) foi adicionado o composto K_2CO_3 (478 mg, 3,44 mmols) e MeI (488 mg, 3,44 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos e em seguida a 100 °C durante 10 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 15: 1) para produzir o composto 5 (240 mg, 71%).

Procedimento para a preparação de composto 5a

[001549] A uma solução de composto 5 (420 mg, 1,11 mmol) em

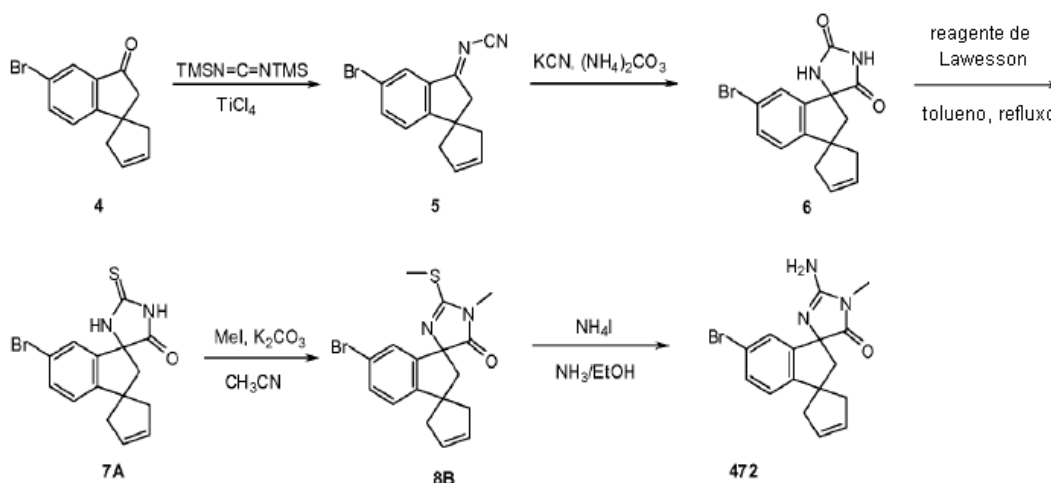
NH₃/EtOH (10 mL) foi adicionado NH₄I (1,13 g, 7,80 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 3 horas. A solução foi concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) para produzir o composto 5a (399 mg, 90%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,054 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 346,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,43 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 3,31 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,53-2,36 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

Procedimento para a preparação de composto 6

[001550] A uma solução de composto 5a (100 mg, 0,29 mmol) em tolueno anidro (3 mL) foi adicionado o composto 7 (52 mg, 0,636 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 150 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. A solução foi concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 8: 1) para produzir o composto 6 (30 mg, 26%) como um sólido vermelho.

Procedimento para a preparação de composto 471

[001551] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0,14 mmol) em um frasco de 10 mL sob uma atmosfera de nitrogênio foi tratado sequencialmente com o composto 6 (30 mg, 0,075 mmol), 1,4-dioxano (1 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0,1 mL) e composto 6A (22 mg, 0,15 mmol). A mistura foi aquecida a 120 °C sob uma atmosfera de nitrogênio em um reator de micro-ondas durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 471 (3,1 mg, 10%). LC-MS t_R = 0,978 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 421,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 9,10 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H).

Exemplo 406. Síntese de Composto 472Procedimento para a preparação de composto 5

[001552] A uma solução de composto 4 (477 mg, 1,8 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 mL) foi adicionado TiCl_4 (1 M in CH_2Cl_2 , 3,6 mL, 3,6 mmols) em temperatura ambiente. Após a mistura ser agitada em micro-ondas a 50 °C durante 15 minutos, bis-trimetilsililcarbodiimida (1,17 mL, 5,4 mmols) foi adicionada, e a mistura foi agitada em micro-ondas a 60 °C durante 25 minutos. TLC mostrou que a reação estava concluída, e a mistura foi vertida em água gelada (10 mL), e extraída com CH_2Cl_2 (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas para fornecer o composto 5 (400 mg, 90%) como um sólido amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de 6

[001553] Uma autoclave de aço foi carregada com uma mistura de composto 5 (400 mg, 1,39 mmol), KCN (362 mg, 5,57 mmol) em EtOH (4 mL) e H_2O (4 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 24 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e vertida em gelo (10 g) e filtrada. A massa filtrante foi lavada com água (10 mL x 2) e CH_2Cl_2 (10 mL x 2), secada sob pressão reduzida para fornecer o composto 6 (440 mg, 78%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,219 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 333, 335

[M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO 400 MHz): δ 10,82 (m, 1H), 8,52 (d, J = 27,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

Procedimento para a preparação de composto 7A

[001554] Uma suspensão de composto 6 (100 mg, 0,3 mmol) e reagente de Lawesson (121 mg, 0,3 mmol) em tolueno anidro (4 mL) foi aquecido a 130 °C durante 35 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC prep. (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 7A (70 mg, 67%) como um sólido branco.

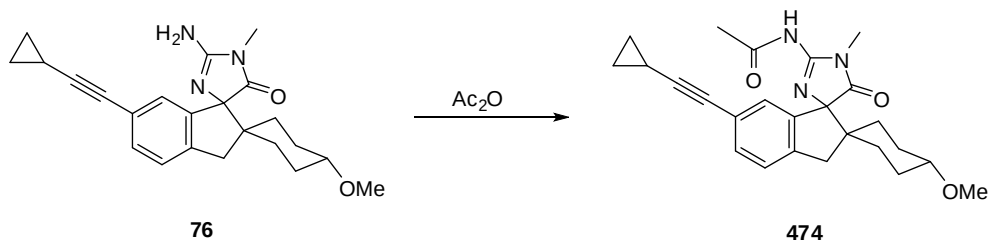
Procedimento para a preparação de composto 8B

[001555] A uma solução de composto 7A (70 mg, 0,2 mmol) em CH₃CN (2 mL) foi adicionado K₂CO₃ (110 mg, 0,8 mmol). Após ser agitada por 5 min., Mel (56,5 mg, 0,4 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC prep. (éter de petróleo: EtOAc = 5: 1) para fornecer o composto 8B (60 mg, 79%).

Procedimento para a preparação de composto 472

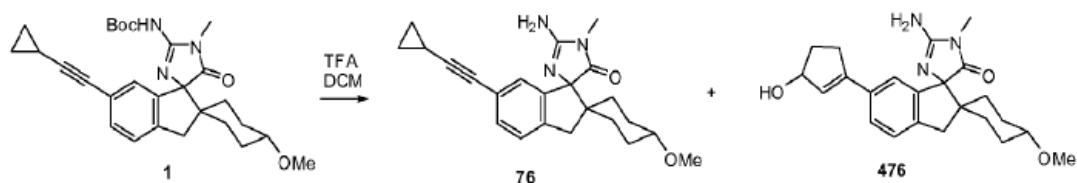
[001556] Uma solução de composto 8B (30 mg, 0,08 mmol) e NH₄I (92 mg, 0,64 mmol) em NH₃/EtOH (5,0 N, 2 mL) foi aquecida a 120 °C em um reator de micro-ondas durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC prep. (acídica) para fornecer o composto 472 (1,8 mg, 7%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,077 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 348, 350 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,51 (dd, J = 1,6 Hz, 4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

Exemplo 407. Síntese de Composto 473



[001557] A uma solução de composto 76 (7,38 mg, 0,02 mmol) em piridina foi adicionado anidrido acético (5 gotas). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, saciada com MeOH, e purificada com um HPLC de fase reversa para fornecer o composto 474 (8,3 mg, 80%) como um sal de TFA. LC-MS: tR = 1,84 min, 3 min method, MS (ESI) m/z 420 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,28 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,56-1,20 (m, 6H), 0,84 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Exemplo 408. Síntese de Composto 476



[001558] O composto 1 foi dissolvido em DCM (1 mL) e tratado com TFA (1 mL) em temperatura ambiente durante 30 minutos, e purificado por uma HPLC para fornecer o composto 76 (5,7 mg) como o sal de TFA, juntamente com o composto 476 (5,0 mg, TFA salt) como um sub-produto. LC-MS: tR = 1,17 min, método de 3 minutos, MS (ESI) m/z 396 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,28 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,04 (m, 6H), 2,76-2,38 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,48-1,24 (m, 6H).

Exemplo 409. Síntese de compostos 477 e 478

Exemplo 410. Síntese de compostos 488-518 e 592-604

Gradiente: Tempo (min) % Eluente B Fluxo mL/min

0,00	5	3,5
0,18	5	3,5
2,00	98	3,5
2,20	98	3,5
2,30	5	3,5
2,50	5	3,5

Detecção de UV- : 210 - 380 nm

Eluente A: água (0,13% TFA), Eluente B: metanol

Gradiente:	Tempo (min)	% Eluente B	Fluxo mL/min
	0,00	5	2,4
	0,35	5	2,4
	3,95	100	2,4
	4,45	100	2,4
	4,55	5	2,4
	4,90	5	2,4

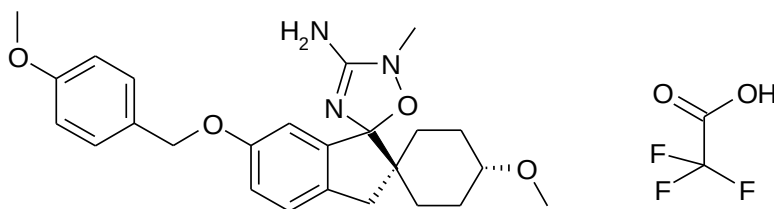
Microsorb 7s MeOH: Coluna: Varian Microsorb C18, 20 x 4,6 mm

Deteção de UV: 210 - 380 nm

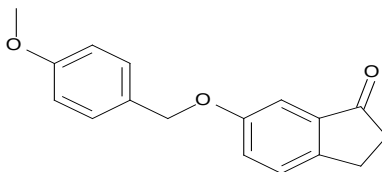
Eluente A: água (0,13% TFA), Eluente B: metanol

Gradiente:	Tempo (min)	% Eluente B	Fluxo mL/min
	0,00	5	5,2
	0,25	5	5,2
	1,90	100	5,2
	2,05	100	5,2
	2,15	5	5,2
	2,25	5	5,2

A. Composto 504



Etapa 1. 6-(4-Metóxi-benzilóxi)-indan-1-ona



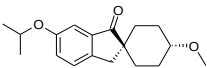
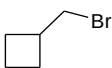
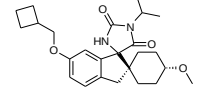
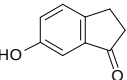
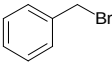
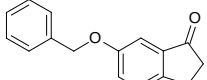
[001560] 4-metoxibenzilcloreto (9,19 mL, 67,5 mmols) foi adicionado

a uma mistura de 6-hidróxi-1-indanona (10 g, 67,5 mmols) e carbonato de potássio (14 g, 101 mmols) em 15 mL de DMF. A mistura foi reagida em TA durante 14 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e os solventes foram removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em DCM e filtrada por meio de um tampão de alumina básica ativada. 6-(4-Metóxi-benzilóxi)-indan-1-ona (18 g, 99%) foi obtida após evaporação do filtrado. O material foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

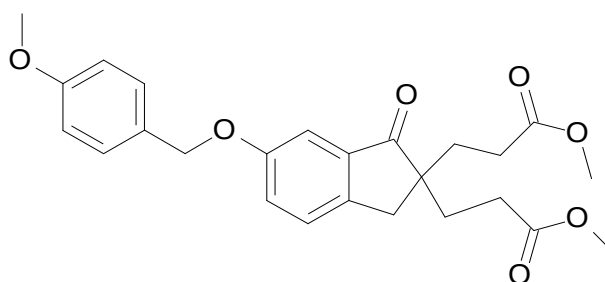
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,46 min; Massa: $(M+H)^+ = 269$

[001561] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 1 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z $[M+H]^+$	Método de HPLC	Tr min
1.1.1	composto 505 Etapa 1			289	Microsorb 1s	1,55
1.1.2	composto 4.1.1			427	Microsorb 1s	1,75
1.1.3				239	Microsorb 1s	1,52

Composto 504 Etapa 2



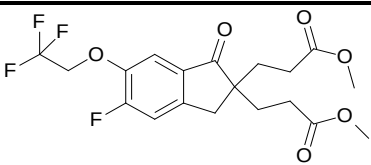
[001562] 6-(4-Metóxi-benzilóxi)-indan-1-ona (13,5 g 95%, 47,8 mmols) foi misturada com acrilato de metila (17,33 mL, 191 mmols) e aquecida para 60°C. Fluoreto de potássio (60% sobre alumina, Aldrich,

22,2 g, 382 mmols) foi adicionado em porções. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e Celita foi adicionada. A mistura foi lavada com DCM (200 mL). A evaporação produziu o produto bruto composto 504 Etapa 2 (14,8 g, 70%). O material foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

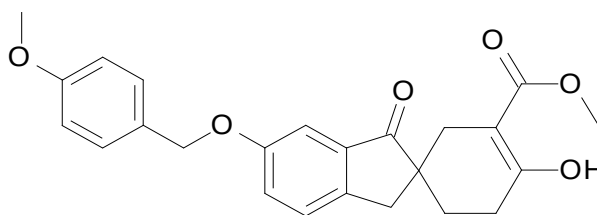
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,55 min; Massa: $(M+H)^+ = 441$

[001563] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 2 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z $[M+H]^+$	Método de HPLC	Tr min
1.2.1	composto 518 Etapa 1		421	Microsorb 1s	1,46

Composto 504 Etapa 3

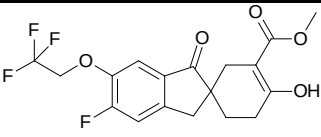


[001564] Potássio-3,7-dimetil-octan-3-olato (14,4 g, 36,7 mmols, 50% em heptano, BASF) em tolueno (50 mL) foi aquecido até o refluxo sob nitrogênio. O composto 504 Etapa 2 (14,7 g, 33,4 mmols) foi adicionado em tolueno (50 mL). A mistura foi refluxada durante 12 horas. Os solventes foram evaporados e o produto bruto composto 504 Etapa 3 foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

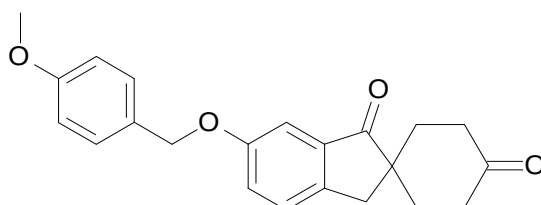
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,69 min; Massa: $(M+H)^+ = 409$

[001565] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 3 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
1.3.1	1,2,1		389	Microsorb 1s	1,58

Composto 504 Etapa 4

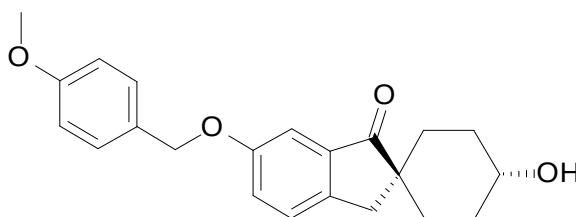


[001566] Ao composto 504 Etapa 3 (2,78 g) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaOH aquoso a 4 M (7,0 mL, 28,0 mmols). A mistura foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi resfriada para TA. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para fornecer o composto 504 Etapa 4 (1,2 g, 50%).

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,49 min; Massa: (M+H)⁺ = 351

Composto 504 Etapa 5



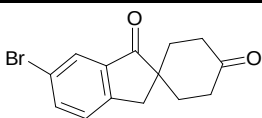
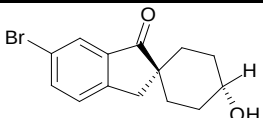
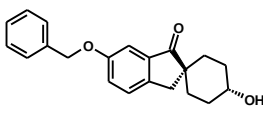
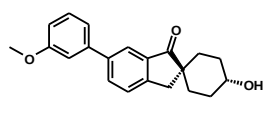
[001567] Boroidreto de sódio (1,1 g, 29,2 mmols) foi adicionado porção a porção durante um período de 1 hora, ao composto 504 Etapa 4 (10,2 g) em THF (70 mL) a -78°C. Após 1 hora a mistura foi aquecida para 4°C e agitada durante 12 horas. Acetona (13,7 mL) foi adicionada. Após 15 minutos a mistura foi diluída com água e extraída com EA. A camada orgânica foi separada e os solventes foram evaporados para produzir o composto 504 Etapa 5 (8,0 g) que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação. O material continha o álcool diastere-

omérico como impureza menor.

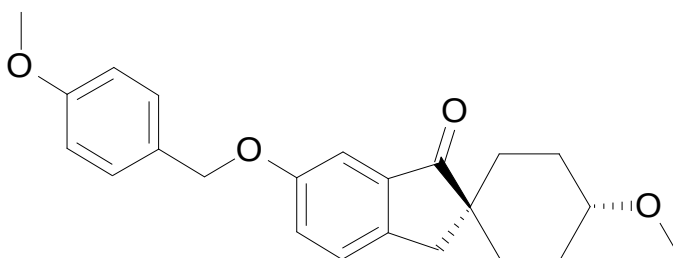
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,50 min; Massa: $(M+H)^+ = 353$

[001568] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 5 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
1.5.1			295/297 (Br)	Microsorb 1s	1,31
1.5.2	2.3.1		323	Microsorb 4s MeOH	3,22
1.5.3	23.1.1		323	Microsorb 4s MeOH	3,21

Composto 504 Etapa 6



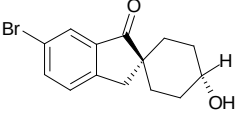
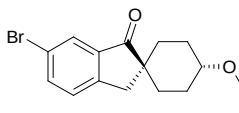
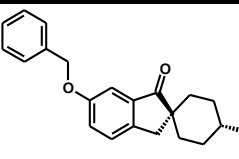
[001569] Metiliodeto (5,71 mL, 90,8 mmols) foi adicionado ao composto 504 Etapa 5 (8 g, 22,7 mmols) em DMF (70 mL) seguido por adição porção a porção de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 4,54 g, 114 mmols). A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e 2 horas a 40°C. Metanol foi adicionado (1 mL). A reação foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e os solventes foram evaporados. O produto bruto foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para fornecer o composto 504 Etapa 6 (4,5 g) como um sólido branco.

HPLC (Método: Microsorb 1s)

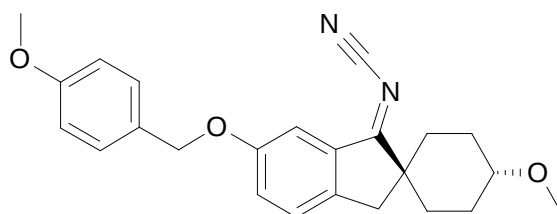
Tr: 1,77 min; Massa: (M+H)⁺ = 367

[001570] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 6 o seguinte composto foi obtido:

[001571]

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
1.6.1			309/311 (Br)	Microsorb 1s	1,55
1.6.2	1,5,2		337	Microsorb 4s MeOH	3,45

Composto 504 Etapa 7

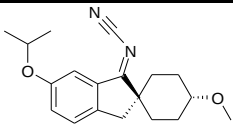
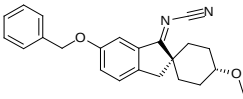


[001572] O composto 504 Etapa 6 (96 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em acetonitrila anidrosa (2 mL) e evaporado até a secura. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (6 mL) e fluoreto de cério (160 mg, 1,05 mmol) e 1,3-bis(trimetilsilil)carbodimida (0,24 mL, 1,05 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 50°C durante 13 horas. A mistura reacional foi saciada com água e extraída com EA. A camada orgânica foi separada. A evaporação produziu o composto 504 Etapa 7. Tolueno foi adicionado (2 mL) e evaporado até a secura para remover traços de água. O material residual foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

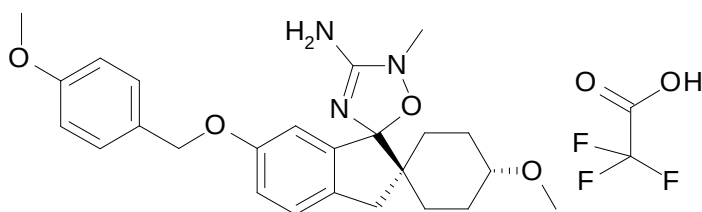
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,70 min; Massa: (M+H)⁺ = 391

[001573] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 7 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
1.7.1	1.1.1		313	Microsorb 1s	1,59
1.7.2	1.1.3		361	Microsorb 4s MeOH	3,51

Composto 504 Etapa 8

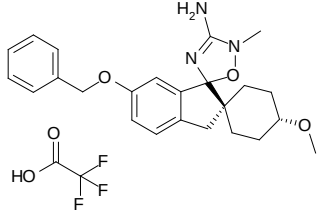
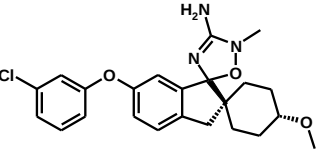
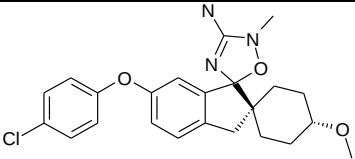
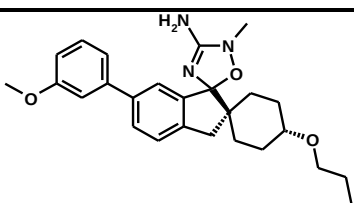
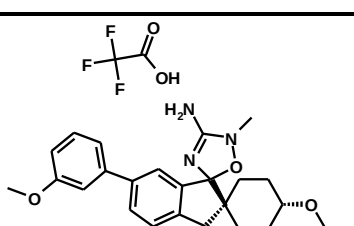
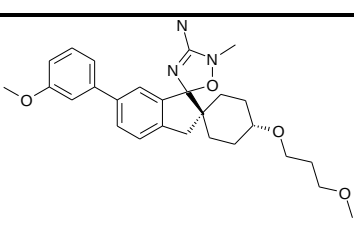


[001574] Uma mistura de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (43 mg, 0,51 mmol) em EtOH anidro (2 mL) foi tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 18 mg, 0,46 mmol) e adicionado a uma mistura de Composto 504 Etapa 7 (100 mg, 0,26 mmol) em EtOH anidro (2 mL). A mistura foi agitada durante 45 minutos em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EA. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para fornecer o produto desejado composto 504 (21 mg, 12%).

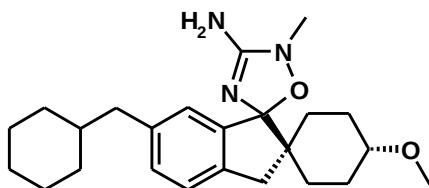
HPLC (Método: Microsorb 1s):

Tr: 1,33/1,39 min; Massa: (M+H)⁺ = 438

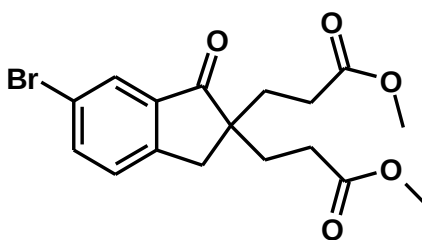
[001575] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 504 Etapa 8 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 516	1.7.2		408	Microsorb 4s MeOH	2,82/ 3,08
Composto 594	32.3.2		428	Microsorb 4s MeOH	3,20
Composto 595	32.3.3		428	Microsorb 4s MeOH	2,88/ 3,19
Composto 596	32.3.4		436	Microsorb 4s MeOH	3,05/ 3,29
Composto 597	32.3.5		422	Microsorb 1s MeOH	1,42/ 1,50
Composto 601	32.3.6		466	Microsorb 4s MeOH	2,94/ 3,19

B. Composto 488



Composto 488 Etapa 1. Metil éster de ácido 3-[6-bromo-2-(2-metoxycarbonil-etil)-1-oxo-indan-2-il]-propiônico.



[001576] A 6-bromo-1-indanona (25 g, 0,12 mol) em dioxano (150 mL) foi adicionado Triton B (2,48 mL, 6,3 mmol) e hidroquinona (5 mg, 0,05 mmol). Após agitar a mistura durante 10 minutos a 50°C metilacrilato (21,5 mL, 0,24 mol) em 50 mL de dioxano foi adicionado. A mistura foi agitada por 4 horas a 50°C e 14 horas em temperatura ambiente. Em seguida, 2 mL de metilacrilato foram adicionados e a reação foi agitada durante 1 hora a 50°C. A mistura reacional foi vertida em água, extraída com EA e os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por MPLC (340 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 50:50) para fornecer metil éster de ácido 3-[6-bromo-2-(2-metoxycarbonil-etil)-1-oxo-indan-2-il]-propiónico (38 g, 84%).

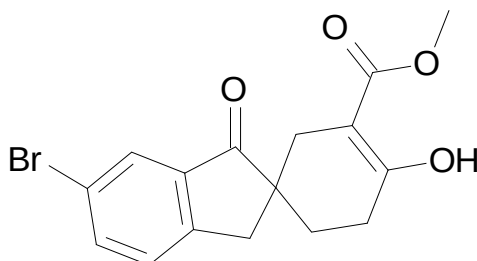
HPLC (Método: Microsorb 4s MeOH) ,

Tr: 3,18 min; Massa: (M+H)⁺ = 383/385 (Br)

[001577] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
2.1.1	1.1.3		411	Microsorb 4s MeOH	3,36

Composto 488 Etapa 2

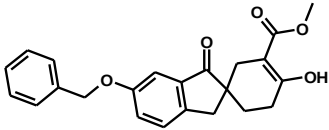


[001578] 200 mL de tolueno que continha 2,5 g (108 mmols) de sódio foram aquecidos ao refluxo. Sob uma atmosfera de nitrogênio metil éster de ácido 3-[6-bromo-2-(2-metoxycarbonil-etil)-1-oxo-indan-2-il]-propiónico (composto 504 Etapa 1) (38 g, 99,3 mmols) em 200 mL de Toluol foram adicionados. A reação foi RF durante 14 horas e 0,5 g de sódio foi adicionado. Após 2,5 horas sob refluxo a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e HCl aquoso a 0,5 M (400 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EA e a camada orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por MPLC (340 g de sílica-gel, gradiente CH/EA 100:0 a 70:30) para fornecer o composto 488 Etapa 2 (17 g, 49%).

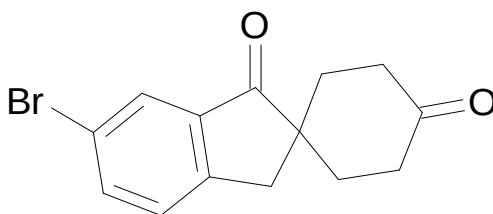
HPLC (Método: Microsorb 4s MeOH) ,

Tr: 3,54 min; Massa: (M+H)⁺ = 351/353 (Br)

[001579] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 etapa 2 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
2.2.1	2.1.1		379	Microsorb 4s MeOH	3,66

Composto 488 Etapa 3

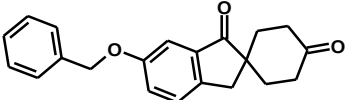


[001580] Ao composto 488 Etapa 2 (17,1 g, 48,7 mmols) em MeOH (170 mL) foi adicionado NaOH aquoso a 1 M (200 mL, 200 mmols). A mistura foi agitada durante 2 horas a 120 °C. A reação foi resfriada e o precipitado foi filtrado, lavado com água e MeOH e secado para fornecer o Composto 488 Etapa 3 (12,6 g, 81%).

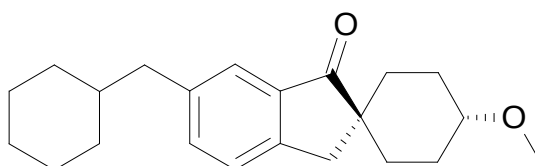
HPLC (Método: Microsorb 4s MeOH) ,

Tr: 2,98 min; Massa: (M+H)⁺ = 293/395 (Br)

[001581] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 Etapa 3 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
2.3.1	2.2.1		321	Microsorb 4s MeOH	3,23

Composto 488 Etapa 4

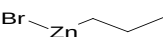
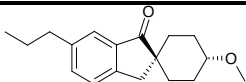


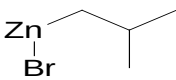
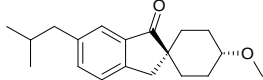
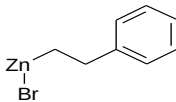
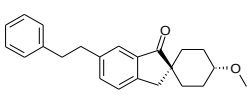
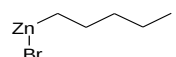
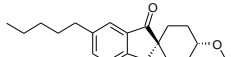
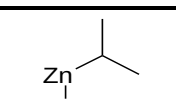
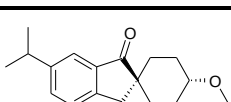
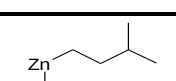
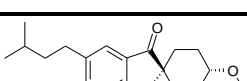
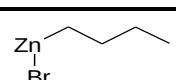
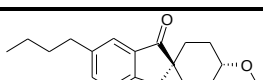
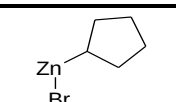
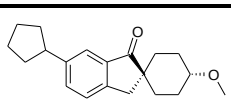
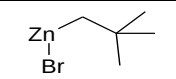
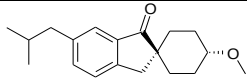
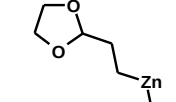
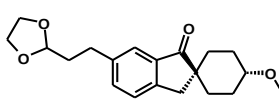
[001582] Ao composto 1.6.1 (300 mg, 0,97 mmol) em dioxano (12 mL) foi adicionado PdCl₂dppf (72 mg, 0,1 mmol) e brometo de zinco de (ciclo-hexil)metila (9,6 mL, 4,8 mmols) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada por 1,5 hora a 50°C. Em seguida, a reação foi diluída com DCM e água foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura e solução de cloreto de amônio aquosa. A camada orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por MPLC (50 g de sílica-gel, gradiente gasolina PE/EA 100:0 a 70:30) para fornecer o composto 488 Etapa 4 (213 mg, 67%).

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

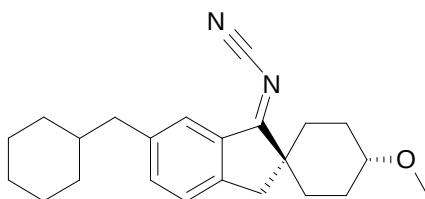
Tr: 1,99 min; Massa: (M+H)⁺ = 327

[001583] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 Etapa 4 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr mint
2.4.1			272	Microsorb 1s	1,65

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr mint
2.4.2			287	Microsorb 1s	1,74
2.4.3			335	Microsorb 1s	1,75
2.4.4			301	Microsorb 1s	1,88
2.4.5			273	Microsorb 1s	1,78/ 1,81
2.4.6			301	Microsorb 1s	1,84
2.4.7			287	Microsorb 1s	1,91
2.4.8			299	Microsorb 1s	1,93
2.4.9			325	Microsorb 1s	1,97
2.4.10			331	Microsorb 7s	1,38

Composto 488 Etapa 5



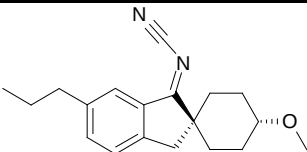
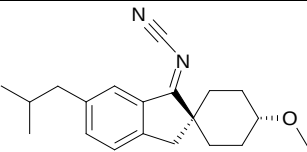
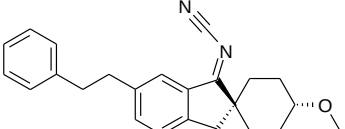
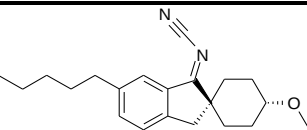
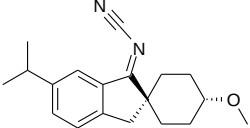
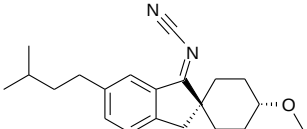
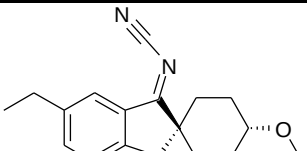
[001584] Uma mistura de Composto 488 Etapa 4 (210 mg, 0,64 mmol) e cloreto de titânio-(IV) (1N in DCM) (1,29 mL, 1,29 mmol) foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida, 1,3-bis(trimetilsilil) carbodiimida (0,48 mL, 2,07 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A reação

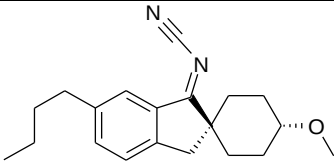
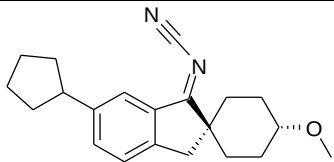
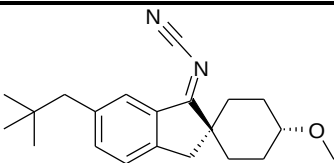
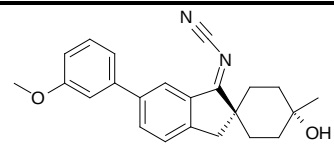
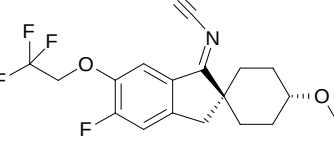
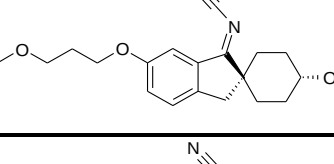
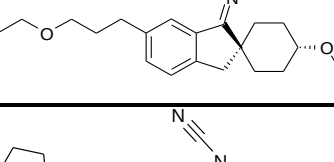
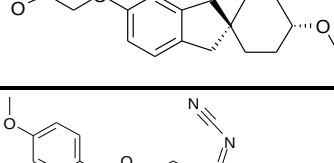
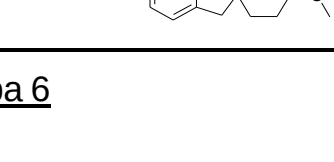
foi saciada com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi evaporada e o produto bruto Composto 488 Etapa 5 foi levado para a etapa seguinte .

HPLC (Método: Microsorb 1s)

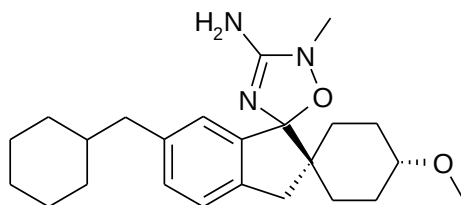
Tr: 1,99 min; Massa: (M+H)⁺ = 351

[001585] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 Etapa 5 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
2.5.1	2.4.1		297	Microsorb 1s	1,70
2.5.2	2.4.2		311	Microsorb 1s	1,77
2.5.3	2.4.3		359	Microsorb 1s	1,78
2.5.4	2.4.4		325	Microsorb 1s	1,89
2.5.5	2.4.5		297	Microsorb 1s	1,81/1,83
2.5.6	2.4.6		325	Microsorb 1s	1,87
2.5.7	Composto 502 Etapa 1		283	Microsorb 1s	1,72

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
2.5.8	2.4.7		311	Microsorb 1s	1,92
2.5.9	2.4.8		323	Microsorb 1s	1,97
2.5.10	2.4.9		325	Microsorb 1s	1,97
2.5.11	Composto 517 Etapa 2		361	Microsorb 1s	1,54
2.5.12	Composto 518 Etapa 3		371	Microsorb 1s	1,66
2.5.13	Composto 602 Etapa 1		343	Microsorb 1s	1,60
2.5.14	Composto 603 Etapa 2		341	Microsorb 1s	1,68
2.5.15	Composto 602 Etapa 2		355	Microsorb 1s	1,55
2.5.16	Composto 504 Etapa 6		391	Microsorb 1s	1,67

Composto 488 Etapa 6



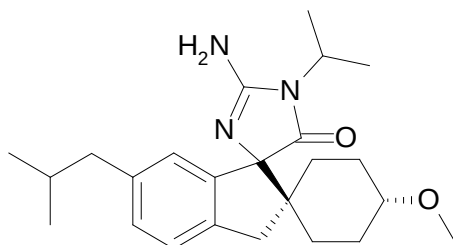
[001586] Uma mistura de N-metil-hidroxicilamina (35 mg, 0,42 mmol) em EtOH (2 mL) foi tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral) (16,8 mg, 0,42 mmol) e adicionado a uma mistura de Composto 488 Etapa 5 (73 mg, 0,21 mmol) em EtOH (2 mL). A reação foi agitada durante 1 hora a TA. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EA. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por MPLC (10 g de sílica-gel, CH/EE 100:0 a 50:50) para fornecer o produto desejado composto 488 (43 mg, 52%). (Método: Microsorb 7s MeOH)

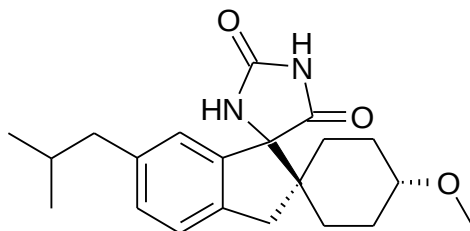
Tr: 1,52/1,65 min; Massa: (M+H)⁺ = 398

[001587] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 488 Etapa 6 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 489	2.5.1		297	Microsorb 1s	1,27/ 1,36
Composto 490	2.5.2		297	Microsorb 1s	1,34/ 1,44

C. Composto 491



Composto 491 Etapa 1

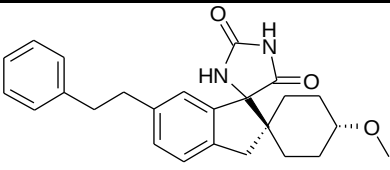
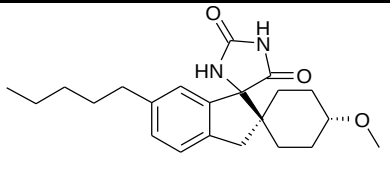
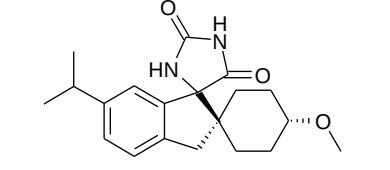
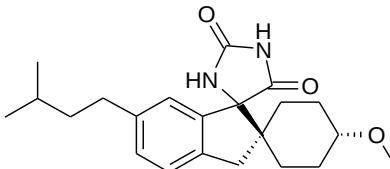
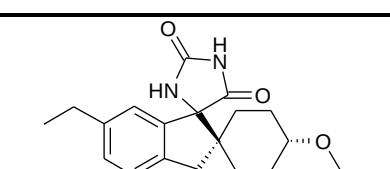
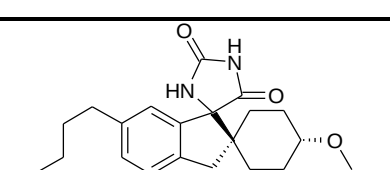
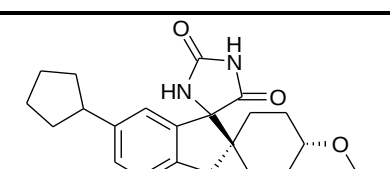
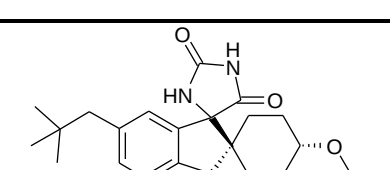
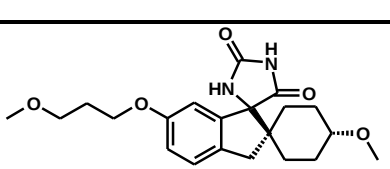
[001588] Composto 2.5.2 (155 mg, 0,5 mmol), cianeto de potássio (65 mg, 1 mmol) e carbonato de amônio (336 mg, 3,5 mmols) em EtOH (1,5 mL) e água (1,5 mL) foram agitados durante 14 horas em 75°C em um tubo selado. A mistura foi resfriada, diluída com água e extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura e evaporada. O produto bruto Composto 491 Etapa 1 foi levado para a etapa seguinte .

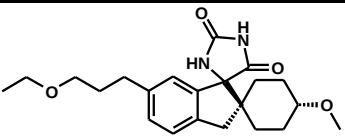
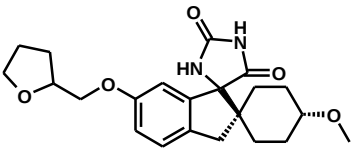
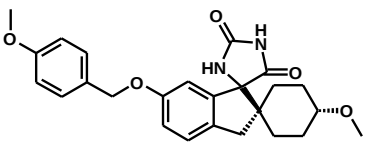
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,38 min; Massa: (M+H)⁺ = 357

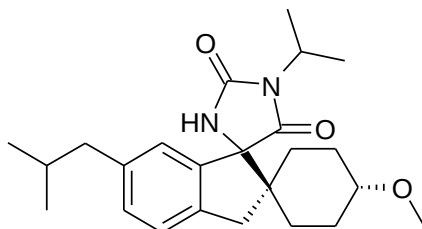
[001589] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 491 Etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.1.1	Composto 504 Etapa 7		437	Microsorb 1s	1,33
3.1.2	Composto 488 Etapa 5		397	Microsorb 1s	1,66
3.1.3	2.5.1		343	Microsorb 1s	1,30

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.1.4	2.5.3		405	Microsorb 1s	1,44
3.1.5	2.5.4		371	Microsorb 1s	1,58
3.1.6	2.5.5		343	Microsorb 1s	1,34/ 1,37
3.1.7	2.5.6		371	Microsorb 1s	1,55
3.1.8	2.5.7		329	Microsorb 1s	1,27
3.1.9	2.5.8		357	Microsorb 1s	1,47
3.1.10	2.5.9		410	Microsorb 1s	1,47
3.1.11	2.5.10		371	Microsorb 1s	1,51
3.1.12	2.5.13		389	Microsorb 1s	1,19

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.1.13	2.5.14		387	Microsorb 1s	1,28
3.1.14	2.5.15		401	Microsorb 1s	1,15
3.1.15	2.5.16		437	Microsorb 1s	1,42

Composto 491 Etapa 2



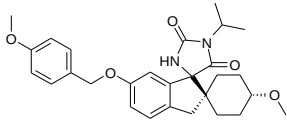
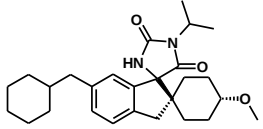
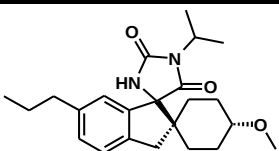
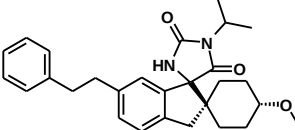
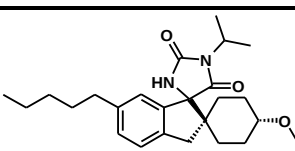
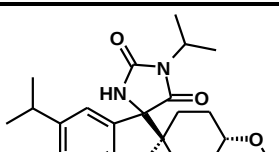
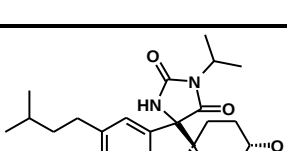
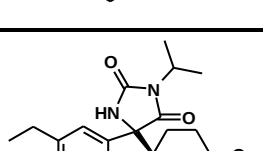
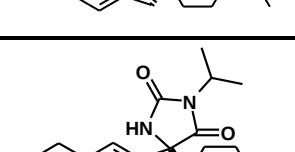
[001590] Composto 491 Etapa 1 (155 mg, 0,3 mmol, pureza: 72%), 2-iodopropano (35 µl, 0,35 mmol) e K₂CO₃ (49 mg, 0,35 mmol) em DMF (3 mL) foram agitados durante 14 horas em TA. Em seguida, 0,02 mL de 2-iodopropano foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas. A reação foi diluída com DCM e extraída com água. A camada orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por MPLC (10 g de sílica-gel, gradiente CH/EA 100:0 a 70:30) para fornecer o composto 491 Etapa 2 (89 mg, 71%).

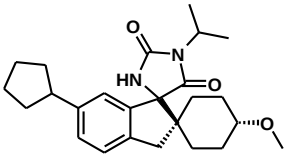
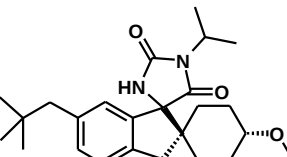
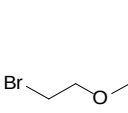
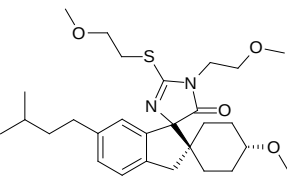
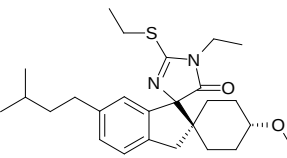
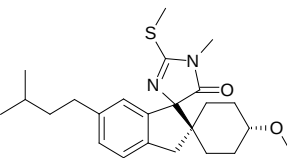
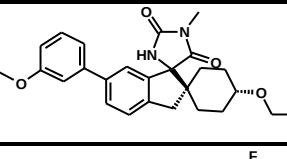
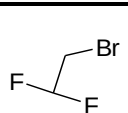
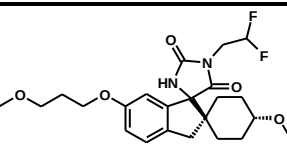
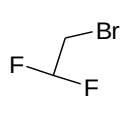
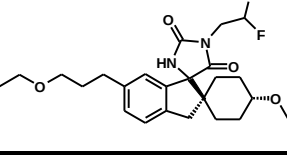
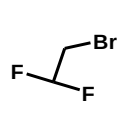
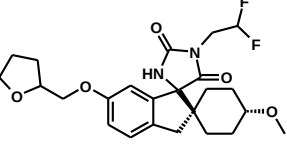
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

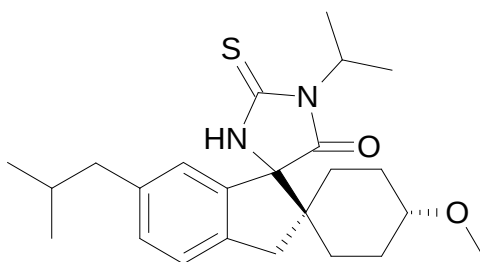
Tr: 1,64 min; Massa: (M+H)⁺ = 399

[001591] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 491 Etapa 2 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
----	---------------------	---------	------------------------------	----------------	--------

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.2.1	3.1.1		479	Microsorb 1s	1,54
3.2.2	3.1.2		439	Microsorb 1s	1,99
3.2.3	3.1.3		385	Microsorb 1s	1,57
3.2.4	3.1.4		447	Microsorb 1s	1,80
3.2.5	3.1.5		413	Microsorb 1s	1,88
3.2.6	3.1.6		385	Microsorb 1s	1,66/ 1,68
3.2.7	3.1.7		429	Microsorb 1s	2,03
3.2.8	3.1.8		371	Microsorb 1s	1,59
3.2.9	3.1.9		399	Microsorb 1s	1,77

Nº	Material de partida		Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.2.10	3.1.10			411	Microsorb 1s	1,77
3.2.11	3.1.11			413	Microsorb 1s	1,79
3.2.12	3.3.15			503	Microsorb 1s	1,93
3.2.13	3.3.15			443	Microsorb 1s	2,08
3.2.14	3.3.15			443	Microsorb 1s	1,72/ 1,83
3.2.15	32.4.1			435	Microsorb 1s	1,56
3.2.16	3.1.12			453	Microsorb 7s	1,30
3.2.17	3.1.13			451	Microsorb 1s	1,50
3.2.18	3.1.14			465	Microsorb 7s	1,28

Composto 491 Etapa 3

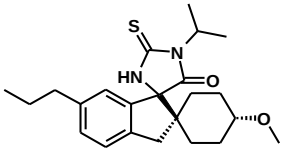
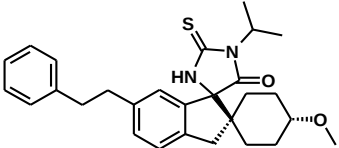
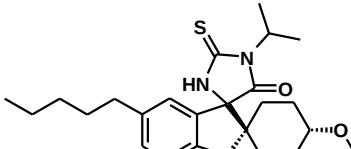
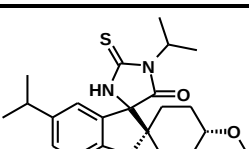
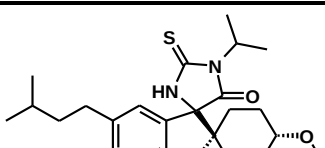
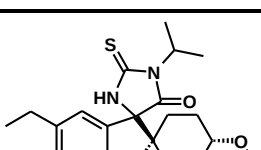
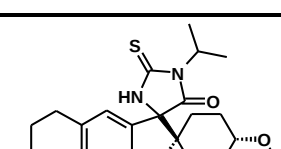
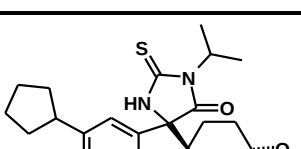
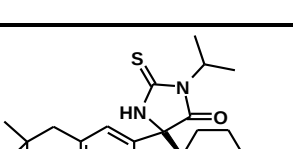
[001592] Composto 491 Etapa 2 (88 mg, 0,22 mmol) e 2,4-dissulfeto de 2,4-bis-(4-metóxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (178,6 mg, 0,44 mmol) em dioxano (4 mL) foram agitados durante 1 hora a 130°C no micro-ondas. Em seguida, (178,6 mg, 0,44 mmol) 2,4-dissulfeto de 2,4-bis-(4-metóxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano adicional foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora sob as mesmas condições. O solvente foi evaporado. O resíduo purificado por MPLC (25 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 60:40 para fornecer o composto 491 Etapa 3 (66 mg, 72%).

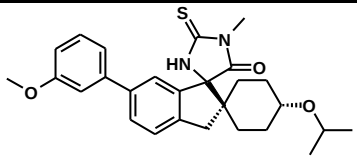
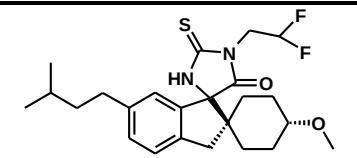
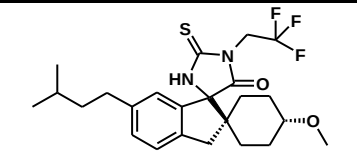
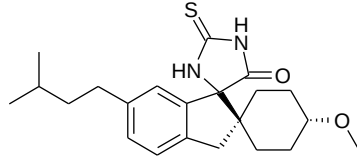
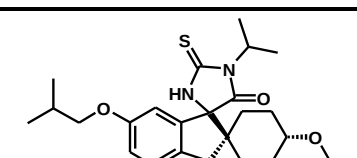
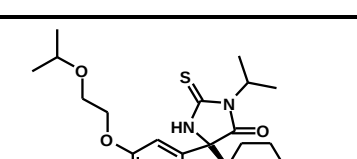
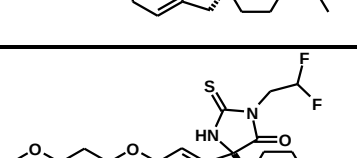
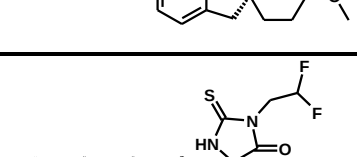
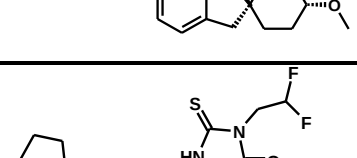
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

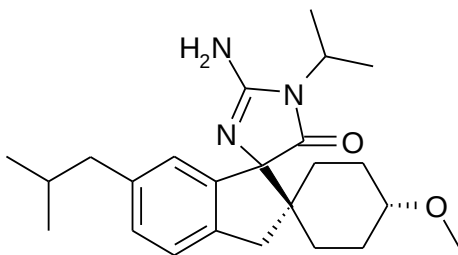
Tr: 1,81 min; Massa: (M+H)⁺ = 415

[001593] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 491 Etapa 3 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.3.1	1.1.2		443	Microsorb 1s	1,94
3.3.2	3.2.2		445	Microsorb 1s	2,13

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.3.3	3.2.3		401	Microsorb 1s	1,74
3.3.4	3.2.4		463	Microsorb 1s	1,96
3.3.5	3.2.5		429	Microsorb 1s	2,05
3.3.6	3.2.6		401	Microsorb 1s	1,85/ 1,88
3.3.7	3.2.7		412	Microsorb 1s	1,59
3.3.8	3.2.8		387	Microsorb 1s	1,78
3.3.9	3.2.9		415	Microsorb 1s	1,92
3.3.10	3.2.10		427	Microsorb 1s	1,93
3.3.11	3.2.11		429	Microsorb 1s	1,97

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
3.3.12	Composto 510 Etapa 5		465	Microsorb 1s	1,80
3.3.13	Composto 511 Etapa 1		451	Microsorb 1s	1,87
3.3.14	Composto 512 Etapa 1		469	Microsorb 1s	1,91
3.3.15	3.1.7		387	Microsorb 7s MeOH	1,51
Composto 599	Composto 599 Etapa 2		431	Microsorb 1s	1,88
Composto 600	39.2.1		461	Microsorb 1s	1,76
Composto 602	3.2.16		469	Microsorb 1s	1,56
Composto 603	3.2.17		467	Microsorb 1s	1,64
Composto 604	3.2.18		481	Microsorb 1s	1,55

Composto 491 Etapa 4

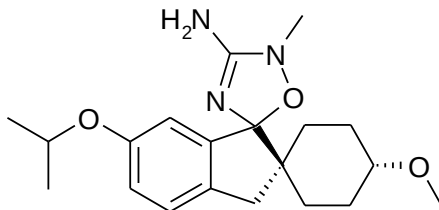
[001594] Composto 491 Etapa 3 (65 mg, 0,16 mmol) e hidropéroxido de terc-butila (6 M em decano, 0,55 mL, 3,30 mmols) e 5 mL de amônia em metanol (7 M) foram agitados por 3 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por MPLC (10 g de sílica-gel, gradiente: DCM/MeOH 100:0 a 90:10) para fornecer o composto 491 Etapa 4 (22 mg, 35%).

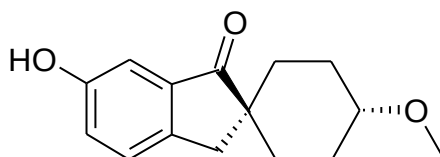
HPLC (Método: Microsorb 7s MeOH)

Tr: 1,55 min; Massa: $(M+H)^+ = 398$

[001595] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 491 etapa 4 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z $[M+H]^+$	Método HPLC	Tr min
Composto 598	32.5.2		434	Microsorb 1s	1,41

D. Composto 505Composto 505 Etapa 1



[001596] Composto 504 Etapa 6 (900 mg, 2,46 mmols) foi adicionado a uma mistura de DCM (5 mL), TFA (5 mL), água (0,050 mL), e triisopropilsilano (1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto desejado composto 505 Etapa 1 (300 mg, 50%) como um óleo.

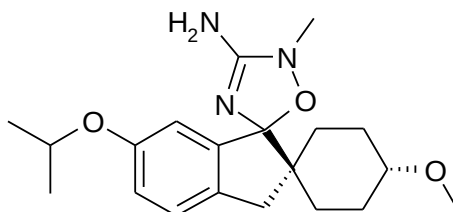
HPLC (Método: Microsorb 1s):

Tr: 1,12 min; Massa: $(M+H)^+ = 247$

[001597] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 505 Etapa 1 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z $[M+H]^+$	Método HPLC	Tr min
4.1.1	3.2.1		359	Microsorb 1s	1,25

Composto 505 Etapa 2



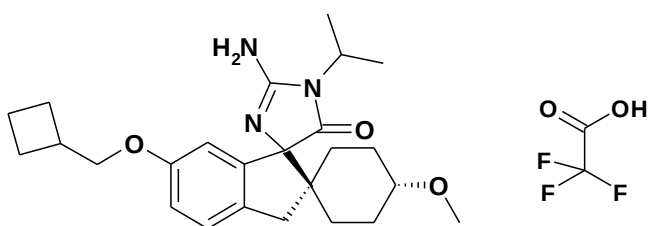
[001598] Uma mistura de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (77 mg, 0,92 mmol) em EtOH anidro (3 mL) foi tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 34 mg, 0,86 mmol) e adicionada a uma mistura de composto 1.7.1 (120 mg) em EtOH anidro (3 mL). A mistura foi agitada durante 3 h min em temperatura ambiente. Água foi adicionada

e a mistura foi extraída com EA. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol). A base foi liberada por dissolução em DCM e extração com solução de carbonato de potássio aquosa. Separação da camada orgânica e evaporação dos solventes produz o produto desejado composto 505 (5 mg, 5%) como um sólido branco.

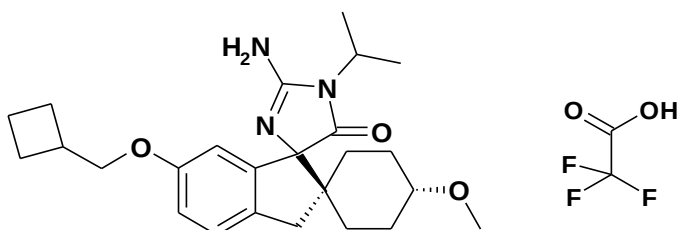
HPLC (Método: Microsorb 1s):

Tr: 1,27/1,34 min; Massa: $(M+H)^+ = 360$

E. Composto 506



Composto 506 Etapa 1

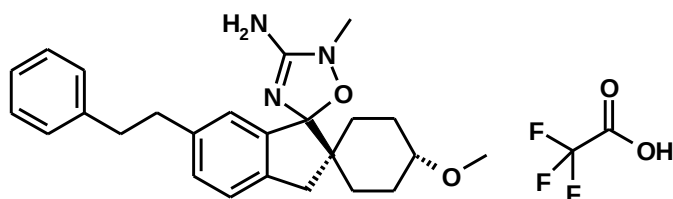


[001599] O composto 3,3,1 (260 mg) foi misturado com amônia (7 M em MeOH, 2 mL) e terc-butilhidroperóxido (5,5 M em nonano, 0,49 mL, 2,70 mmols) e agitado por 48 horas em temperatura ambiente. DCM e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10% em água) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto desejado composto 506 (25 mg) como um sólido branco.

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,56 min; Massa: $(M+H)^+ = 426$

F. Composto 492



Composto 492 Etapa 1

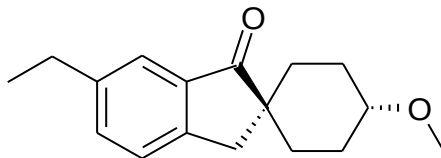
[001600] O produto foi obtido em analogia ao composto 505 etapa 2 a partir do composto 2,5,3. O produto bruto foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto como o sal de TFA composto 492 como um sólido branco (101 mg, 80%).

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,38 / 1,47 min, Massa: $(M+H)^+ = 406$

[001601] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 492 Etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

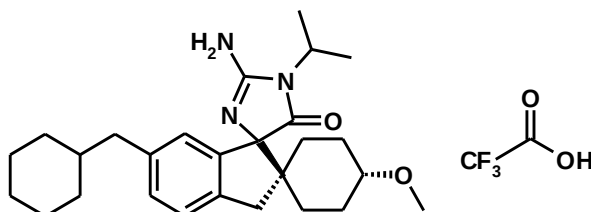
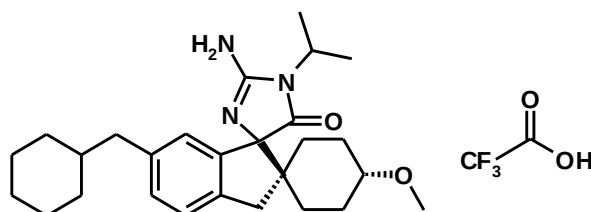
Nº	Material de partida	Produto	MS m/z $[M+H]^+$	Método de HPLC	Tr min
Composto 493	2.5.4		372	Micro-sorb 1s	1,43/ 1,54
Composto 497	2.5.5		344	Micro-sorb 1s	1,31/ 1,39
Composto 501	2.5.6		372	Micro-sorb 1s	1,40/ 1,51
Composto 502	2.5.7		330	Micro-sorb 1s	1,23/ 1,32
Composto 517	2.5.11		408	Micro-sorb 1s	1,18/ 1,26
Composto 518	2.5.12		418	Micro-sorb 1s	1,28

Composto 502 Etapa 1

[001602] Ao composto 1.6.1 (300 mg, 0,97 mmol) e PdCl₂dppf (70 mg, 0,096 mmol) em dioxano (10 mL) a 0°C dietil-zinco em hexano (1 M, 2,00 mL, 2,00 mmol) foi adicionado sob atmosfera de argônio. A mistura foi deixada aquecer para TA e agitada por 14 horas. A mistura foi purificada por MPLC (25 g sílica-gel, gradiente CH/EA 100:0 a 60:40) para fornecer o composto 502 Etapa 1 (197 mg, 79%).

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,69 min; Massa: (M+H)⁺ = 259

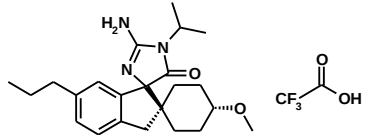
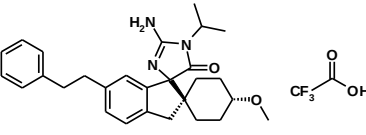
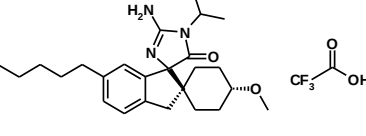
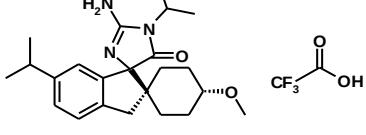
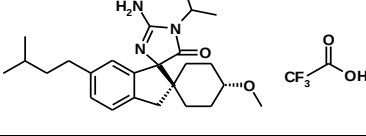
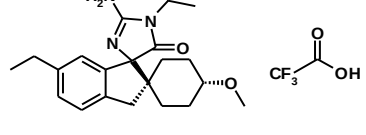
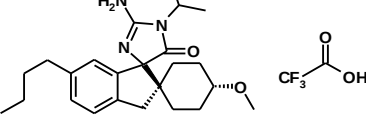
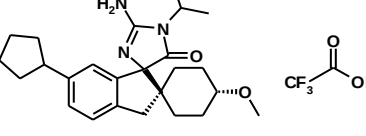
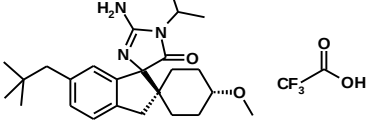
G. Composto 495Composto 495 Etapa 1

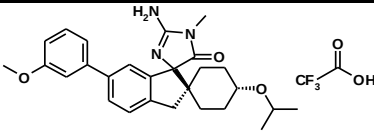
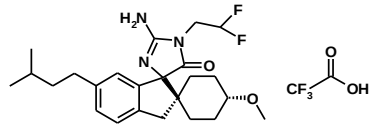
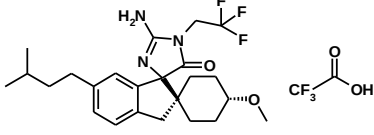
[001603] O composto 3.3.2 (50 mg, 0,11 mmol) foi misturado com amônia (7 M em MeOH, 3 mL) e terc-butilhidroperóxido (6 M em decano, 0,38 mL, 2,28 mmol). A mistura foi agitada por 3 dias em temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto desejado composto 495 (30 mg, 50%) como um sólido branco.

HPLC (Método: Microsorb 1s)

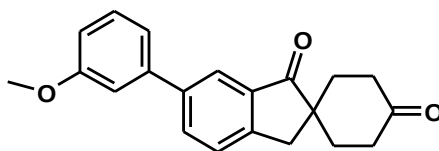
Tr: 1,71 min; Massa: (M+H)⁺ = 438

[001604] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 495 Etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 494	3.3.3		384	Microsorb 1s	1,43
Composto 496	3.3.4		446	Microsorb 1s	1,58
Composto 503	3.3.5		412	Microsorb 1s	1,62
Composto 499	3.3.6		384	Microsorb 7s	1,47
Composto 498	3.3.7		412	Microsorb 1s	1,59
Composto 500	3.3.8		370	Microsorb 1s	1,37
Composto 508	3.3.9		398	Microsorb 7s	1,52
Composto 507	3.3.10		410	Microsorb 1s	1,54
Composto 509	3.3.11		412	Microsorb 7s	1,53

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 510	3.3.12		448	Microsorb 1s	1,43
Composto 511	3.3.13		434	Microsorb 7s	1,48
Composto 512	3.3.14		452	Microsorb 7s	1,53

Composto 510 Etapa 1

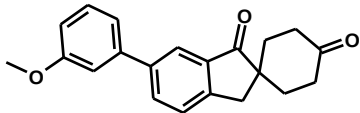


[001605] A reação foi dividida entre 7 frasconetes de micro-ondas (20 mL). Ao composto 488 Etapa 3 (4,99 g, 16,7 mmol) em 61 mL dioxano foi adicionado ácido 3-metoxifenil borônico (3,05 g, 20,0 mmol), solução de Na₂CO₃ (2 M em água, 25 mL, 51,8 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaládio-(II). Argônio foi borbulhado através da mistura por 1 minuto e os frasconetes com a mistura foram aquecidos no micro-ondas para 140°C durante 30 minutos. O conteúdo dos frasconetes foi reunido e a mistura concentrada. O resíduo foi misturado com DCM, filtrado sobre sílica e o filtrado lavado com solução de cloreto de amônio saturada aquosa e salmoura. A fase orgânica foi secada e evaporada. O produto bruto foi purificado por MPLC (340 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 1:0 a 1:1, 90 min). O produto foi dissolvido em DCM e lavado com solução de NaOH aquosa. A camada orgânica foi evaporada para produzir o produto composto 510 Etapa 1 (3,25 g, 61%)

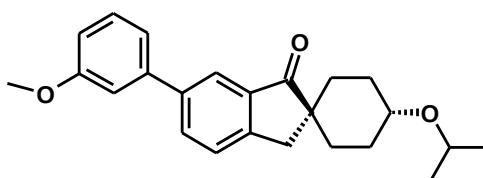
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,51 min; Massa: (M+H)⁺ = 321

[001606] Usando a mesma estratégia sintética como para o Composto 510 Etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
23.1.1	Composto 488 etapa 3		321	Microsorb 4s MeOH	3,21

Composto 510 Etapa 2

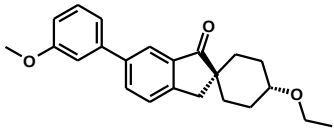


[001607] A uma mistura de cloreto de ferro-(III) anidroso 15,2 mg (0,094 mmol) e Composto 510 Etapa 1 (600 mg, 1,87 mmol) em ACN (20 mL) isopropóxi-trimetilsilano (1,66 mL, 9,36 mmols) e trietilsilano (1,05 mL, 6,56 mmols) foram adicionados sucessivamente em TA sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada 14 horas. 50 mg de cloreto de ferro-(III) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com tampão de fosfato (pH 7) e extraída com DCM. A mistura foi evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (C18, Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: ACN). O primeiro diastereômero em eluição foi coletado. Secagem por congelamento forneceu o produto composto 510 Etapa 2 como um pó branco.

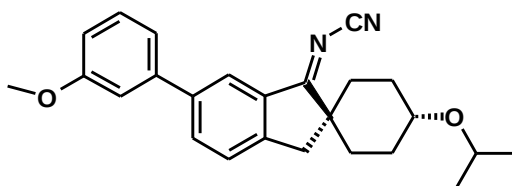
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,95 min; Massa: (M+H)⁺ = 365

[001608] Usando a mesma estratégia sintética como para o Composto 510 Etapa 2 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
23.2.1	23.1.1		351	Microsorb 1s MeOH	1,88

Composto 510 Etapa 3

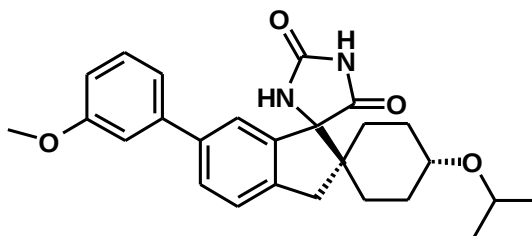


[001609] Ao composto 510 Etapa 2 (300 mg, 0,82 mmol) em DCM seco (3 mL) cloreto de titânio-(IV) (1 N em DCM, 1,73 mL, 1,73 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 45 minutos em temperatura ambiente. 1,3-bis(trimetilsilil)carbodimida (0,67 mL, 2,88 mmols) foi adicionado e a mistura agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi evaporada para produzir o produto composto 510 Etapa 3 como sólido branco (310 mg, 97%.)

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,96 min; Massa: (M+H)⁺ = 389

Composto 510 Etapa 4



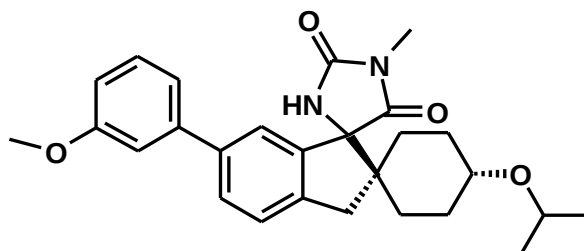
[001610] Composto 510 Etapa 3 (247 mg, 0,64 mmol), cianeto de potássio (82,7 mg, 1,27 mmol) e carbonato de amônio (428 mg, 4,45 mmols) em EtOH (1,0 mL) e água (1,0 mL) foram agitados durante 14 horas em 75°C em um tubo selado. A mistura foi resfriada, diluída com água e extraída com EA. A camada orgânica foi evaporada. O produto bruto foi evaporado e purificado por MPLC (25 g de sílica-gel, gradien-

te: DCM/MeOH 100:0 a 93:3). O produto composto 510 Etapa 4 foi obtido como sólido branco (150 mg, 54%).

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,51 min; Massa: (M+H)⁺ = 335

Composto 510 Etapa 5

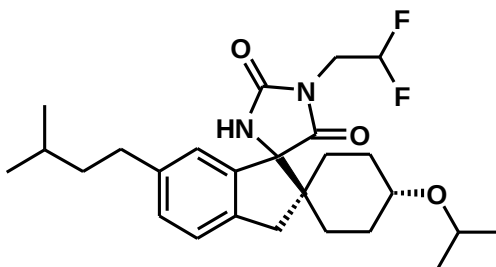


[001611] Composto 510 Etapa 4 (150 mg, 0,35 mmol), metiliodeto (24 µl, 0,38 mmol) e K₂CO₃ (105 mg, 0,76 mmol) em ACN (5 mL) foram misturados e agitados no micro-ondas durante 20 minutos a 100°C. A reação foi diluída com DCM e água e a mistura extraída com DCM. A camada orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto desejado composto 510 Etapa 5 (150 mg, 97%).

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,63 min; Massa: (M+H)⁺ = 449

Composto 511 Etapa 1

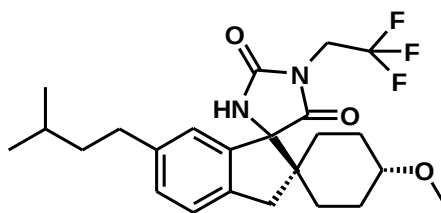


[001612] O composto 511 Etapa 1 foi preparado a partir de 3.1.7 (87%, 167 mg, 0,40 mmol) em analogia ao composto 510 Etapa 2. Em lugar de 2-iodopropano 2-bromo-1,1-difluoroetano (63 mg, 0,44 mmol) foi usado para obter 173 mg (95%) Composto 511 Etapa 1 como uma resina incolor.

HPLC (Método: Microsorb 7s) ,

Tr: 1,57 min; Massa: (M+H)⁺ = 435

Composto 512 Etapa 1

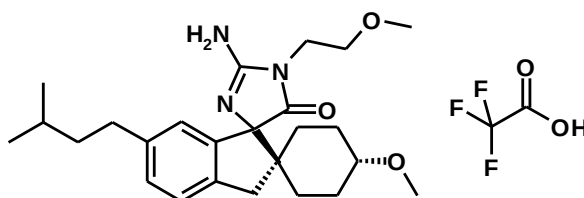


[001613] O composto 512 Etapa 1 foi preparado a partir de 3.1.7 (87% 167 mg, 0,40 mmol) em analogia ao composto 491 Etapa 2. Em lugar de 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometilsulfonato de 2-iodopropano (63 µl, 0,44 mmol) foi usado para obter 165 mg (93%) do Composto 512 Etapa 1 como uma resina incolor.

HPLC (Método: Microsorb 7s) ,

Tr: 1,61 min; Massa: (M+H)⁺ = 453.

H. Composto 513



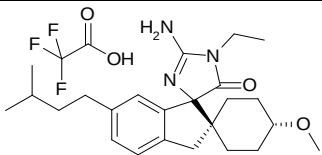
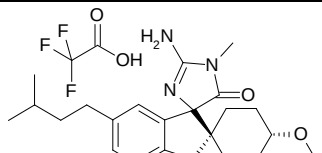
Composto 513 Etapa 1

[001614] O produto 3.2.12 (152 mg, 0,3 mmol) e iodeto de amônio (350 mg, 2,41 mmols) em amônia (2 M em EtOH, 6,0 mL, 17,3 mmols) foram agitados durante 2 horas a 120°C no micro-ondas. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto como o sal de TFA composto 513 como um sólido branco (98,8 mg, 60%).

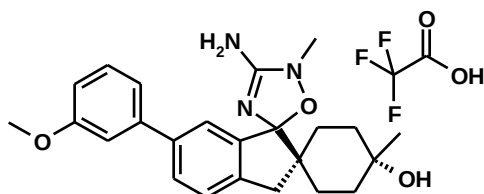
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,52 min, Massa: (M+H)⁺ = 428

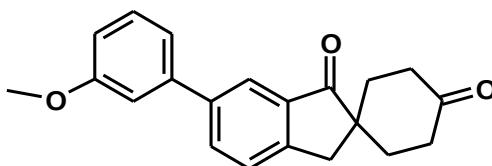
[001615] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 513 Etapa 1 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 514	3.2.13		398	Microsorb 7s MeOH	1,50
Composto 515	3.2.14		384	Microsorb 7s MeOH	1,48

I. Composto 517



Composto 517 Etapa 1

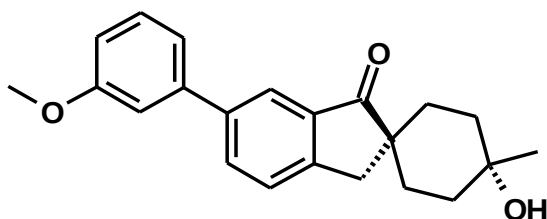


[001616] Ao composto 488 Etapa 3 (1,5 g, 5,12 mmols), ácido 3-metoxifenilborônico (930 mg, 6,12 mmols), PdCl₂dppf (200 mg, 0,27 mmol) e carbonato de potássio (2M em água, 7,65 mL, 15,3 mmols) em dioxano (18 mL) e MeOH (6 mL) foram agitados durante 30 minutos a 140°C no micro-ondas. Os solventes foram evaporados. Ao resíduo foi adicionado DCM. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônio e com salmoura. O DCM foi evaporado. O produto bruto foi purificado por MPLC (100 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 50:50). O produto composto 517 Etapa 1 foi obtido como um sólido (1,39 g, 85%).

HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,53 min; Massa: (M+H)⁺ = 321

Composto 517 Etapa 2

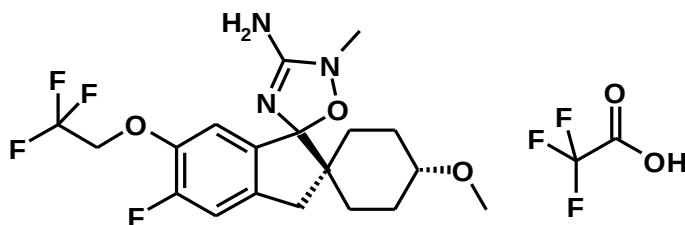


[001617] Ao composto 517 Etapa 1 (1,39 g, 4,34 mmols) em THF a -78°C foi adicionado cloreto de metilmagnésio (3 M, 1,6 mL, 4,8 mmols) em THF. Após agitar durante 1,5 h a -78°C a mistura foi aquecida para TA. A reação foi resfriada para 0°C e cloreto de metilmagnésio (1mL) foi adicionado. A reação foi saciada com solução de cloreto de amônio e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por MPLC (120 g de sílica-gel, gradiente: DCM/MeOH 100:0 a 95:5) e em seguida por MPLC (120 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 50:50). O primeiro estereoisômero em eluição foi coletado. O produto composto 517 Etapa 2 foi obtido como um sólido (1,39 g, 85%).

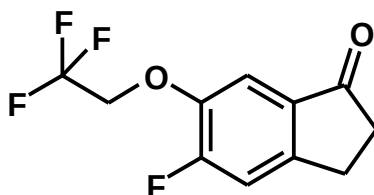
HPLC (Método: Microsorb 1s) ,

Tr: 1,48 min; Massa: (M+H)⁺ = 337

J. Composto 518

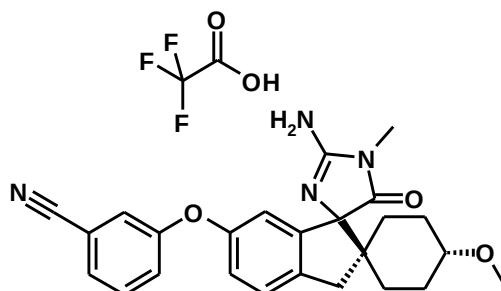
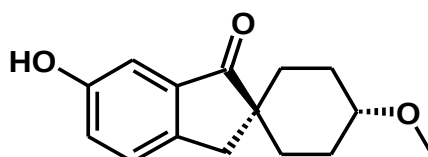


Composto 518 Etapa 1



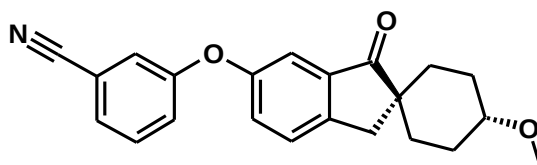
[001618] 5-Fluoro-6-hidróxi-indan-1-ona (7,50 g, 45,1 mmols) e K₂CO₃ (17,0 g, 123 mmols) em DMF (50 mL) foram agitados por 10 min a 80°C. Em seguida, 2,2,2-trifluoroetil-trifluoro-metanossulfonato

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,64 min; Massa: (M+H)⁺ = 347K. Composto 592Composto 592 Etapa 1

[001621] A 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclo-hexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (1,00 g, 3,23 mmols) em dioxano/água (1:1, 10 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (1,05 g, 18,7 mmols), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (150 mg, 0,16 mmol) e di-terc-butil-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-bifenil-2-il)-fosfano (280 mg, 0,58 mmol). A mistura foi agitada no micro-ondas durante 10 minutos a 140°C. A mistura foi diluída com EA e HCl a 1 M e extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e evaporada. O resíduo foi purificado por MPLC (100 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 40:60 durante 70 min). O produto composto 592 Etapa 1 foi obtido como uma resina amarela (660 mg, 83%).

HPLC (Método: Microsorb 7s MeOH),

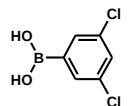
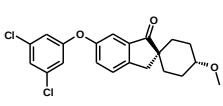
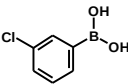
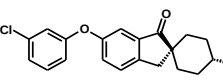
Tr: 1,16 min; Massa (M+H)⁺ 247Composto 592 Etapa 2

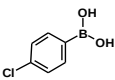
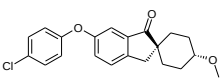
[001622] O composto 592 etapa 1 (275 mg, 1,12 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (330 mg, 2,25 mmols, acetato de cobre(II) (17,3 mg, 0,095 mmol) e peneiras moleculares (4 A, 1,0 g) em DCM (7 mL) foram misturados, em seguida piridina (442 µl, 5,58 mmols) foi adicionada e argônio foi borbulhado através da mistura. A mistura foi agitada em um tubo selado durante 14 horas em TA. O tubo foi aberto e 17 mg acetato de cobre(II) foi adicionado. O frascote foi fechado novamente e agitado 14 horas em temperatura ambiente. Em seguida, ele foi aberto novamente e agitado com um tubo de secagem durante a noite em temperatura ambiente. 270 mg de ácido 3-cianofenilborônico, 17 mg de acetato de cobre(II) e 440 µL de piridina foram adicionados e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. O precipitado foi separado, o filtrado foi diluído com DCM, solução de NaHCO₃ saturada e salmoura. A camada orgânica foi separada e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por MPLC (25 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 50:50 durante 50 minutos) para fornecer o composto 592 etapa 2 (197 mg, 51%) como um sólido branco.

HPLC (Método: Microsorb 1s),

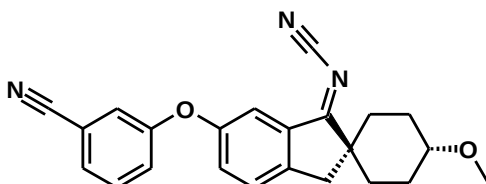
Tr: 1,65 min; Massa (M+H)⁺ 348

[001623] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 2 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.2.1	Composto 592 Etapa 1			391	Microsorb 1s	2,04
32.2.2	Composto 594 Etapa 1			357	Microsorb 4s MeOH	3,56

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.2.3	Composto 595 Etapa 1			357	Micro-sorb 4s MeOH	3,53

Composto 592 Etapa 3

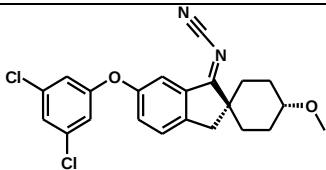
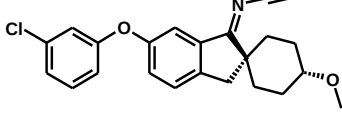


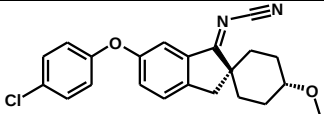
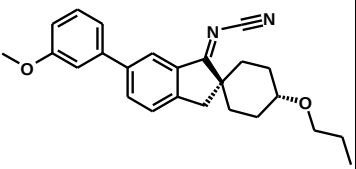
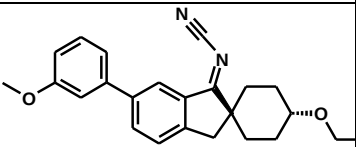
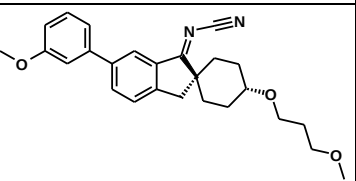
[001624] Ao composto 592 etapa 2 (195 mg, 0,561 mmol) em DCM (anidro, 12 mL) cloreto de titânio(IV) (1 N em dioxano, 1,11 mL, 1,11 mmol) foi adicionado e a mistura agitada a TA durante 1 hora. Em seguida, 1,3-bis(trimetilsilil)carbodiimida (418 µL, 1,80 mmol) foi adicionado e a mistura agitada em TA durante 3 horas. A mistura reacional foi saciada com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e o solvente foi evaporado para fornecer o composto 592 Etapa 3 (239 mg, pureza 85%, 97%) como uma resina.

HPLC (Método: Microsorb 1s),

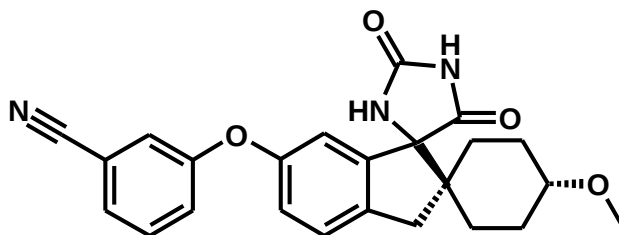
Tr: 1,67 min; Massa (M+H)⁺ 372

[001625] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 3 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida 1	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.3.1	32.2.1		415/417	Microsorb 1s	2,01
32.3.2	32.2.2		381	Microsorb 4s MeOH	3,56

Nº	Material de partida 1	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.3.3	32.2.3		381	Microsorb 4s MeOH	3,52/ 3,67
32.3.4	Composto 597 etapa 1		389	Microsorb 4s MeOH	3,71
32.3.5	23.2.1		375	Microsorb 1s MeOH	1,88
32.3.6	36.1.1		419	Microsorb 1s MeOH	3,58

Composto 592 Etapa 4

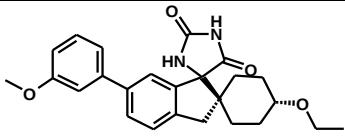


[001626] O composto 592 etapa 3 (188 mg, 0,506 mmol), cianeto de potássio (66 mg, 1,01 mmol) e carbonato de amônio (500 mg, 5,20 mmols) em EtOH (1,5 mL) e água (1,5 mL) foram misturados e agitados durante 14 horas em 75°C. A mistura foi resfriada, diluída com água e EA. A mistura extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e evaporada para fornecer o composto 592 Etapa 4 como um sólido branco de 90% de pureza (164 mg, 70%).

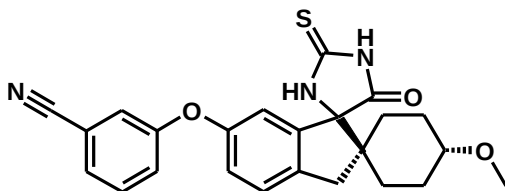
HPLC (Método: Microsorb 1s),

Tr: 1,34 min; Massa: (M+H)⁺ = 418

[001627] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 4 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.4.1	32.3.5		421	Microsorb 1s	1,45

Composto 592 Etapa 5

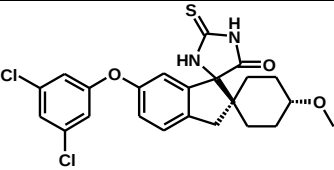
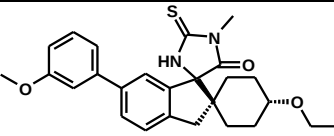


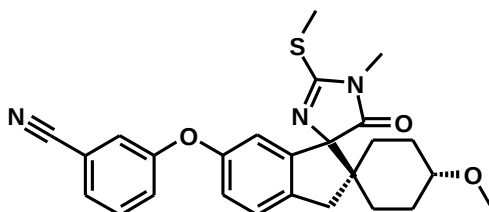
[001628] Ao composto 592 - etapa 4 (164 mg, pureza 90%, 0,35 mmol) em tolueno (anidro, 10 mL) 2,4-dissulfeto de 2,4-bis-(4-metóxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (145 mg, 0,36 mmol) foi adicionado e nitrogênio foi borbulhado através da mistura. Em seguida, a reação foi agitada durante 14 horas em 125°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por MPLC (25 g sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 50:50 durante 50 minutos) para fornecer o composto 592 - etapa 5 (107 mg, 71%) como uma resina amarela.

HPLC (Método: Microsorb 1s),

Tr: 1,45 min; Massa: (M+H)⁺ = 434

[001629] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 5 os seguintes compostos foram obtidos:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.5.1	Composto 593 Etapa 1		477/479	Microsorb 1s	1,70
32.5.2	3.2.15		451	Microsorb 1s	1,73

Composto 592 Etapa 6

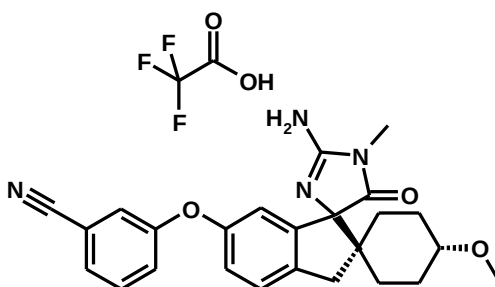
[001630] O composto 592 etapa 5 (107 mg, 0,25 mmol), metiliodeto (62 µl, 1,0 mmol) e K₂CO₃ (160 mg, 1,16 mmol) em ACN (anidro, 3 mL) foram misturados e agitados no micro-ondas primeiro durante 20 minutos a 60°C em seguida 20 minutos a 100°C. A reação foi diluída com DCM e água e a mistura extraída com DCM. A camada orgânica foi evaporada para produzir o produto desejado composto 592 etapa 6 (100 mg, pureza 88%, 77%) como uma resina incolor.

HPLC (Método: Microsorb 1s),

Tr: 1,61 min; Massa: (M+H)⁺ = 462

[001631] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 6 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
32.6.1	32.5.1		505/507	Microsorb 1s	1,98

Composto 592 Etapa 7

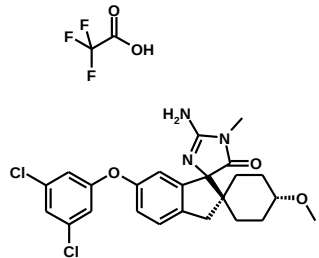
[001632] O composto 592 etapa 6 (100 mg, 0,19 mmol) e iodeto de amônio (221 mg, 1,53 mmol) em amônia (2 M in EtOH, 4,0 mL, 8

mmol) foram agitados durante 3 horas a 120°C no micro-ondas. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto como o composto 592 de sal de TFA como um sólido branco (69 mg, 67%).

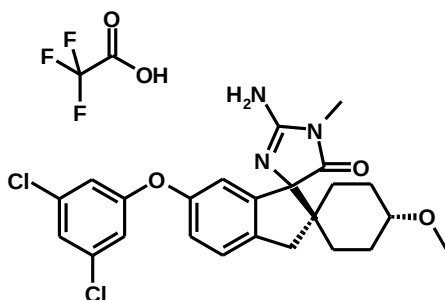
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,30 min, Massa: $(M+H)^+ = 431$

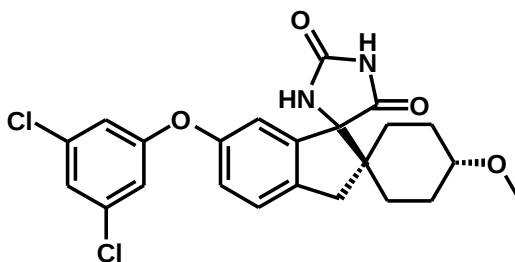
[001633] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 592 etapa 7 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
Composto 593	32.6.1		474/476	Microsorb 1s MeOH	1,54

L. Composto 593



Composto 593 Etapa 1



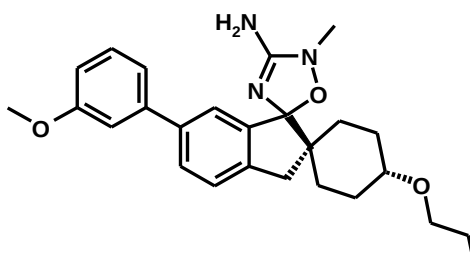
[001634] O produto 32,3,1 (166 mg, 0,40 mmol), cianeto de potássio (52 mg, 0,80 mmol) e carbonato de amônio (270 mg, 2,81 mmol) em

EtOH (1,5 mL) e água (1,5 mL) foram misturados e agitados durante 14 horas em 75°C. A mistura foi resfriada, diluída com água e EA. A mistura extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e evaporada para fornecer o composto 593 Etapa 1 como um sólido branco de 80% de pureza (176 mg, 76%).

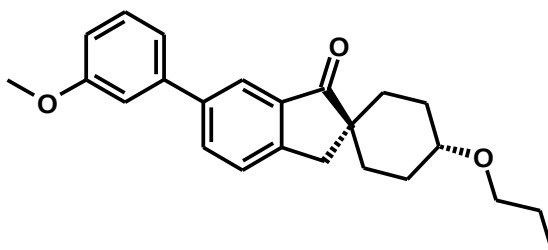
HPLC (Método: Microsorb 1s),

Tr: 1,60 min; Massa: (M+H)⁺ = 461/46

M. Composto 596



Composto 596-Etapa 1

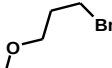
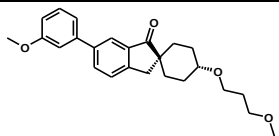


[001635] Ao produto 1,5,3 (200 mg, 0,62 mmol) em THF foi adicionado NaH (112 mg, 2,79 mmols) e a mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, 1-iodopropano (131,7 mg, 0,78 mmol) foi adicionado lentamente a 0°C e a mistura foi deixada aquecer e agitada durante 14 horas em TA. A mistura foi saciada com água e a camada orgânica foi evaporada. O resíduo foi extraído com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e evaporada. O produto bruto foi purificado por HPLC (Eluente A: água + 0,13% TFA, Eluente B: metanol) para produzir o produto composto 596 etapa 1 como um sólido branco (100 mg, 44%).

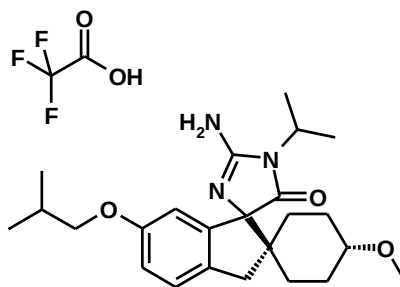
HPLC (Método: Microsorb 4s)

Tr: 3,66 min, Massa: (M+H)⁺ = 365

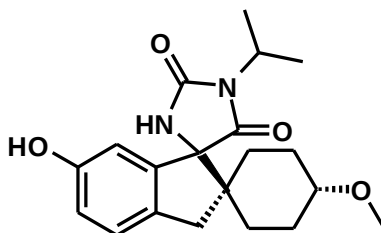
[001636] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 596 etapa 1 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
36.1.1	1.5.3			395	Microsorb 4s	3,51

N. Composto 599



Composto 599 Etapa 1

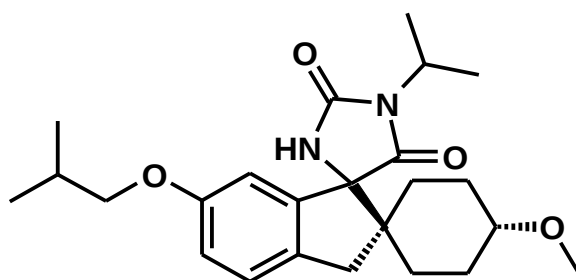


[001637] O produto 3.2.1 (2,6 g, 5,43 mmols) e ácido trifluoroacético contendo 5% água (5,0 mL) em DCM (5,0 mL) foram misturados e agitados durante 5 minutos em TA. Os solventes foram evaporados, o resíduo foi agitado em MeOH, o precipitado foi filtrado e o filtrado foi evaporado para fornecer o composto 599 Etapa 1 como um óleo laranja (2,3 g, 80% de pureza, 95% de rendimento).

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,25 min, Massa: (M+H)⁺ = 359

Composto 599 Etapa 2



[001638] Ao composto 599 Etapa 1 (300 mg, 0,67 mmol) em DMF (anidro, 1,0 mL), 1-iodo-2-metilpropano (0,95 mL, 8,04 mmols) e hidreto de sódio (320 mg, 60%, 8,035 mmols) foram misturados entre si e agitados durante 20 horas a 35 °C. A mistura foi diluída com HCl a 2 M e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e evaporada. O produto bruto foi purificado por MPLC (gradiente DCM/MeOH 100:0 a 98:2 durante 30 minutos) para fornecer o composto 599 Etapa 2 como um óleo (300 mg, 85% de pureza, 92% de rendimento).

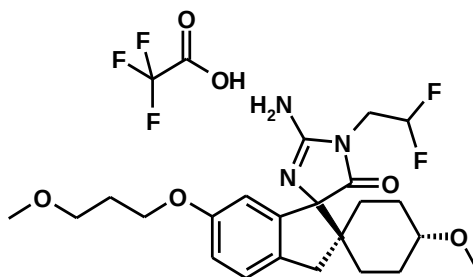
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,69 min, Massa: (M+H)⁺ = 415

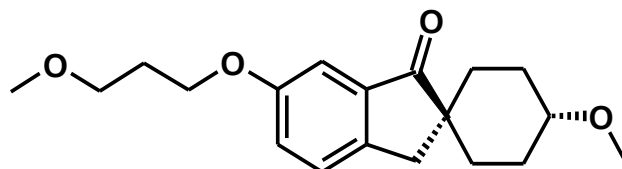
[001639] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 599 Etapa 2 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
39.2.1	Composto 599 Etapa 1			445	Microsorb 1s	1,56

O. Composto 602



Composto 602 Etapa 1



[001640] Produto composto 592 Etapa 1 (200 mg, 0,812 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (130 mg, 0,850 mmol) e carbonato de potássio (340 mg, 2,46 mmol) em DMF (3 mL) foram misturados e agitados durante 14 horas em 100°C. A mistura foi diluída com EA e extraída com água. A camada orgânica foi separada e o solvente foi evaporado para fornecer o composto 602 Etapa 1 como uma resina amarela (234 mg, 91%).

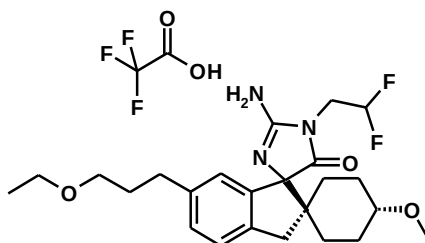
HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,52 min, Massa: (M+H)⁺ = 319

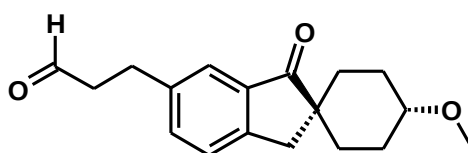
[001641] Usando a mesma estratégia sintética como para o composto 602 Etapa 1 o seguinte composto foi obtido:

Nº	Material de partida 1	Material de partida 2	Produto	MS m/z [M+H] ⁺	Método de HPLC	Tr min
42.1.1	Composto 592 Etapa 1			331	Microsorb 1s	1,49

P. Composto 603



Composto 603 Etapa 1



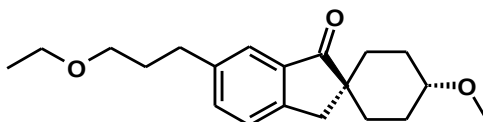
[001642] Produto 2,4,10 (395 mg, 1,20 mmol), ácido trifluoroacético (4,0 mL) e água (50 µL, 2,78 mmols) em DCM (4,0 mL) foram mistura-

dos e agitados durante 14 horas em TA. A mistura foi diluída com DCM e saciada com NaHCO_3 saturado e NaOH (1 M). A camada orgânica foi lavada com água, secada e evaporada para fornecer o composto 603 Etapa 1 como um sólido amarelo (285 mg, 83%).

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,31 min, Massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 287$

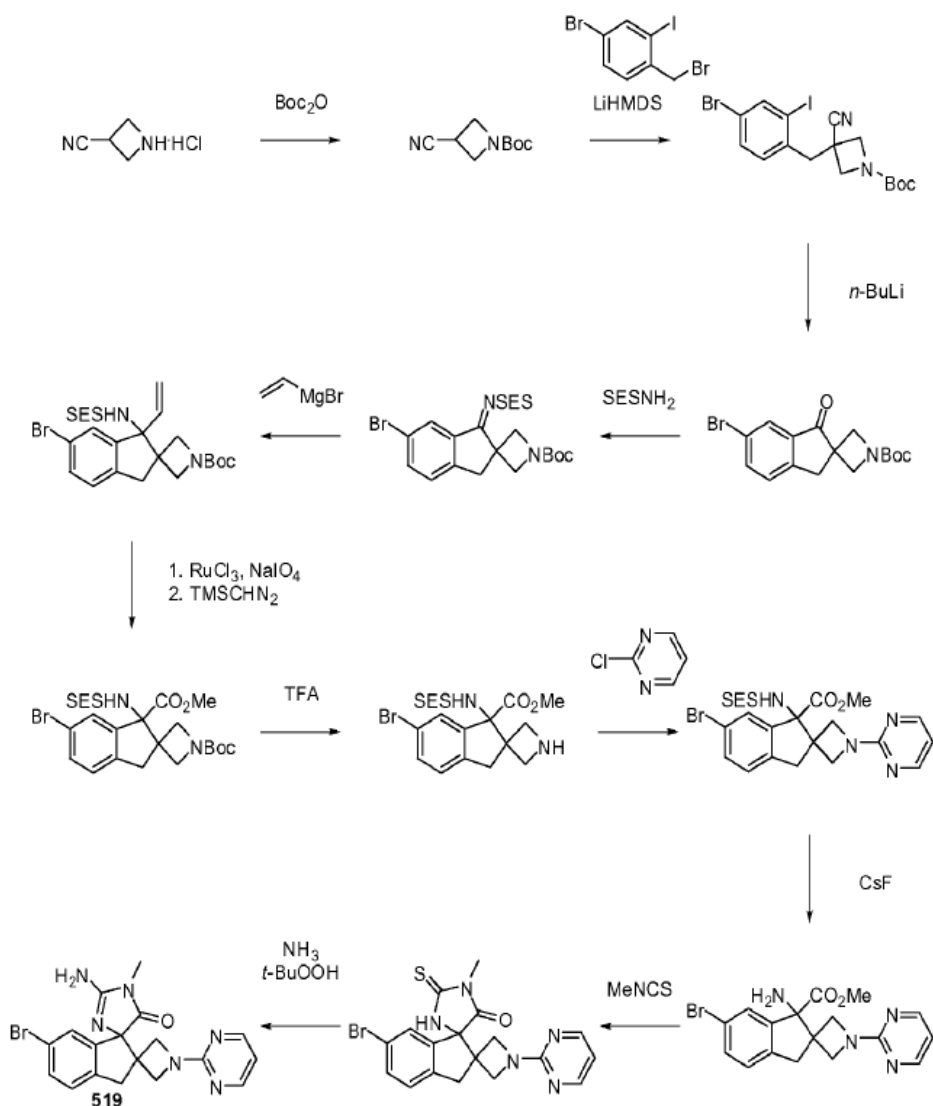
Composto 603 Etapa 2



[001643] Ao composto 603 Etapa 1 (200 mg, 0,698 mmol) em ACN (anidro, 5 mL) cloreto férrico (5,7 mg, 0,035 mmol) foi adicionado. Em seguida, trimetiletoxisilano (328 μL , 2,108 mmols) e trietilsilano (343 μL , 2,153 mmols) foram adicionados sucessivamente em TA sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 14 horas em TA. A mistura foi diluída com tampão de fosfato (pH7) e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e evaporada. O produto bruto foi purificado por MPLC (25 g de sílica-gel, gradiente: CH/EA 100:0 a 70:30 durante 45 minutos) para fornecer o composto 603 Etapa 2 como uma resina (134 mg, 61%).

HPLC (Método: Microsorb 1s)

Tr: 1,63 min, Massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 317$

Exemplo 411. Síntese de Composto 519**Etapa 1. 3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila.**

[001644] Uma mistura de cloridrato de azetidina-3-carbonitrila (5,03 g, 42 mmols), Boc_2O (10,75 g, 49 mmols), e NaHCO_3 (10,1 g, 120 mmols) em CH_2Cl_2 (50 mL) e H_2O (20 mL) foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 7,3143 g (95%) de 3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila como

um sólido. LC-MS t_R = 1,27 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 183 (MH^+), 168 (MH^+-15), 127 (MH^+-56); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23-4,15 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155,40, 119,43, 80,68, 52,37, 28,21, 16,99.

Etapa 2. 3-(4-bromo-2-iodobenzil)-3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila.

[001645] A uma solução de 3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila (2,1774 g, 11,95 mmols) e 4-bromo-1-(bromometil)-2-iodobenzeno (5,0227 g, 13,36 mmols) em THF (30 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M em THF, 15 mL, 15 mmols) a $-78^\circ C$. A mistura foi deixada lentamente aquecer para a temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi em seguida saciada com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc, e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/acetato de etila para produzir 4,2959 g (75%) de 3-(4-bromo-2-iodobenzil)-3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila como espuma. LC-MS t_R = 2,17 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 477, 479 (MH^+), 462, 464 (MH^+-15), 421, 423 (MH^+-56).

Etapa 3. 6'-bromo-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila.

[001646] A uma solução de 3-(4-bromo-2-iodobenzil)-3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butila (4,2876 g, 8,99 mmols) em THF (120 mL) foi adicionado $n-BuLi$ (2,5 M em hexano, 3,8 mL, 9,5 mmols) a $-78^\circ C$ gota a gota durante 10 minutos sob nitrogênio. Após 1 hora, a mistura reacional foi saciada com NH_4Cl saturado, diluída com CH_2Cl_2 , e secada sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/acetato de etila para produzir 1,7020 g (54%) de 6'-bromo-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-

carboxilato terc-butila como um sólido. LC-MS t_R = 1,90 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 352, 354 (MH^+), 337, 339 (MH^+-15), 296, 298 (MH^+-56); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204,38, 156,03, 150,44, 138,17, 137,24, 127,88, 127,29, 122,19, 80,05, 57,88, 44,70, 39,67, 28,35.

Etapa 4. 6'-bromo-1'-(((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)imino)-1',3'-di-hidroespiro [azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila

[001647] Uma mistura de 6'-bromo-1'-oxo-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila (0,2863 g, 0,8 mmol), 2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (0,2000 g, 1,1 mmol), e $Ti(OEt)_4$ (0,6900 g, 3,0 mmols) em 1,2-dicloroetano (3 mL) foi aquecida a 110 °C durante 20 horas. A mistura reacional foi em seguida saciada com gelo, extraída com CH_2Cl_2 , e secadas sobre Na_2SO_4 . Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,4031 g (96%) de 6'-bromo-1'-(((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)imino)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila. LC-MS t_R = 2,31 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 515, 517 (MH^+), 459, 461 (MH^+-56).

Etapa 5. 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1'-vinil-1',3'-di-hidroespiro [azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila.

[001648] A uma solução de 6'-bromo-1'-(((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)imino)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila (0,4031 g, 0,78 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado brometo de vinilmagnésio (1,0 M em THF, 3 mL, 3,0 mmol) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura foi deixada lentamente aquecer para a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi em seguida saciada com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc, e secada

sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 2,31 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 543, 545 (MH⁺), 487, 489 (MH⁺-56).

Etapa 6. ácido 6'-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-1'-(2-(trimetilsilil) etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxílico.

[001649] Uma mistura de 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1'-vinil-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1-carboxilato de terc-butila, obtida como descrito acima, e NaIO₄ (1,3800 g, 6,45 mmols), e hidrato de RuCl₃ (0,0180 g, 0,0867 mmol) em CH₃CN (4 mL), CH₂Cl₂ (3 mL), e H₂O (3 mL) foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída com CH₂Cl₂, secada sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 1,98 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 533, 535 (MH⁺-28), 505, 507 (MH⁺-56).

Etapa 7. 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1,1'-dicarboxilato de 1-terc-butil 1'-metila.

[001650] Uma mistura de ácido 6'-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxílico, obtida como descrito acima, e TMSCHN₂ (2,0 M em hexano, 1 mL) em CH₂Cl₂ (6 mL) e MeOH (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com hexanos/ acetato de etila para produzir 0,3263 g (72% em três etapas) de 1-terc-butil 1'-metila 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1,1'-dicarboxilato como espuma. LC-MS t_R = 2,20 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 575, 577 (MH⁺), 547, 549 (MH⁺-28), 519, 521 (MH⁺-56).

Etapa 8. 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila.

[001651] Uma mistura de 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1,1'-dicarboxilato de 1-terc-butil 1'-metila (0,3010 g, 0,52 mmol) e TFA (1 mL) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5µm 19 x 50 mm column, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,2346 g (76%) de sal de TFA de 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila. LC-MS t_R = 1,50 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 475, 477 (MH⁺).

Etapa 9. 6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila.

[001652] A uma solução de trifluoroacetato de 6'-bromo-1'-(2-(trimetilsilil) etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila (0,2196 g, 0,37 mmol) e 2-cloropirimidina (0,1080 g, 0,94 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado Et₃N (0,5 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 80 °C durante 18 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0803 g (39%) de 6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1'-(2-(trimetilsilil) etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila. LC-MS t_R = 1,87 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 553, 555 (MH⁺).

Etapa 10. 1'-amino-6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1',3'-di-hidroespiro [azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila.

[001653] Uma mistura de 6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1'-(2-(trimetilsilil)etilsulfonamido)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila (0,0803 g, 0,145 mmol) e CsF (0,6400 g, 4,2 mmols) em DMF (1,5 mL) foi aquecido a 110 °C durante 18 horas. A mistura foi diluída com MeOH, filtrada por meio de filtro de HPLC, e em seguida purificada por HPLC de fase reversa (coluna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5µm 19 x 50 mm, 10% → 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir 0,0249 g (34%) de sal de TFA de 1'-amino-6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila. LC-MS t_R = 1,05 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 389, 391 (MH⁺).

Etapa 11.

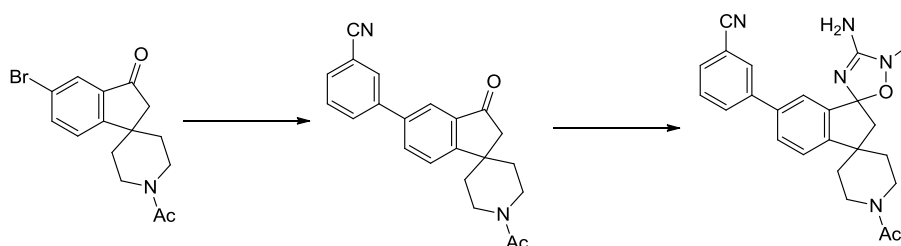
[001654] A uma solução detrifluoroacetato de 1'-amino-6'-bromo-1-(pirimidin-2-il)-1',3'-di-hidroespiro[azetidina-3,2'-indeno]-1'-carboxilato de metila (0,0249 g, 0,0494 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) foi adicionado Et₃N (0,15 mL) seguido por metilisotiocianato (0,0615 g, 0,84 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 110 °C durante 15 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi diretamente usado na etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS t_R = 1,54 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 430, 432 (MH⁺).

Etapa 12. Composto 519

[001655] Uma mistura de 3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, obtida como descrito acima, amônia (aproximadamente solução a 7 N em MeOH, 2 mL), e TBHP (solução de ~5,5 M em nonano, 0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. Após o solvente ser evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (SunFire™ Prep coluna C₁₈ OBD™ 5µm 19 x 50 mm, 10%

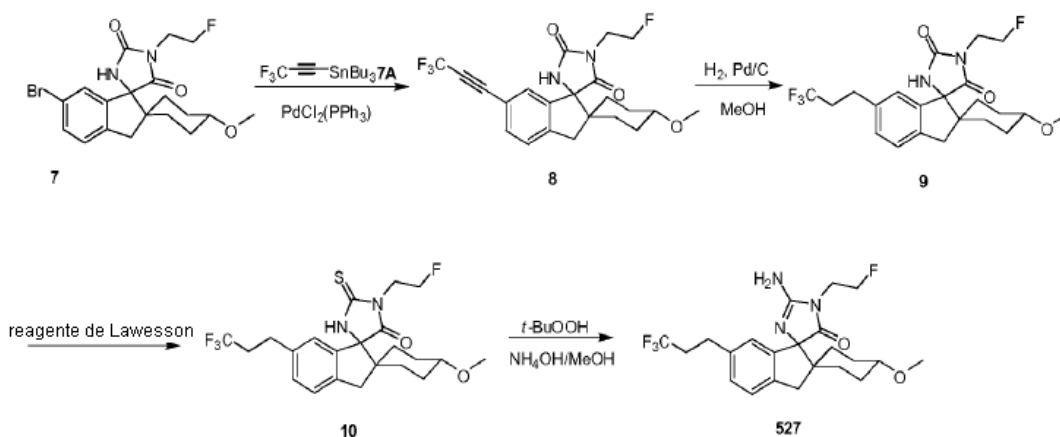
→ 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 8 minutos e em seguida 90% de MeOH/H₂O, 0,1% de CF₃COOH durante 2 minutos, taxa de fluxo de 20 mL/min) para produzir o composto 519 como um sal de TFA. LC-MS t_R = 1,09 min em 3 minutos de cromatografia, m/z 413, 415 (MH^+); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H).

Exemplo 412. Síntese de Composto 591



[001656] O composto do título foi preparado pelo método descrito no exemplo 389. MS ESI +ve m/z 416 ($M+H$)⁺. t_R : 1,15 minuto. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,06-7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (m, 7H), 3,14 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,39-1,68 (m, 4H).

Exemplo 413. Síntese de Composto 527



Procedimento para a preparação de composto 8

[001657] Uma solução contendo 7A (0,216 g, 0,56 mmol) e composto

7 (0,2 g, 0,47 mmol) em tolueno (5 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg, 0,047 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 40 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (5 mL) e CsF aquoso (4 M, 5 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa sobre sílica-gel, eluído com éter de petróleo: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 8 (80 mg, 38%) como um sólido amarelo. LC-MS: $t_R = 1,173$ min em MS de cromatografia de 2 minutos (ESI) m/z 439,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 9

[001658] Um frasco Parr foi carregado com o composto 8 (80 mg, 0,182 mmol) e metanol (5 mL), 10% Pd/C (10 mg) foi adicionado. A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e estimulada diversas vezes com hidrogênio e em seguida pressurizada com hidrogênio (50 Psi) a 60 °C com agitação vigorosa durante 24 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com metanol (2 x 50 mL). O filtrado e as lavagens foram concentrados por evaporação em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa sobre sílica-gel eluindo com éter de petróleo: EtOAc = 3: 1 para fornecer o composto 9 (40 mg, 49%) como um sólido amarelo. LC-MS: $t_R = 1,335$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 10

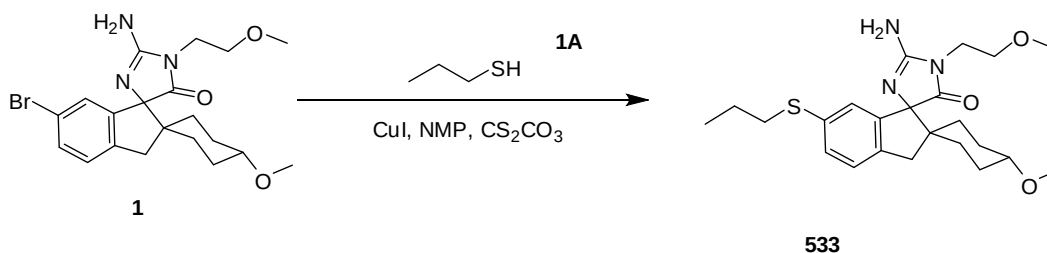
[001659] A uma solução de composto 9 (40 mg, 0,090 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (40 mg, 0,099 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida

ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 10 (30 mg, 73%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,420 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 459,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 527

[001660] A uma solução de composto 10 (30 mg, 0,065 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado NH_4OH (3 mL) e hidroperóxido de *terc*-butila (1 mL). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (20 mL) e H_2O (20 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (20 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer VT_B011010_03 (5 mg, 17%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,118 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 442,2 $[M+H]^+$. ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 3,70-3,94 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,71-2,89 (m, 2H), 2,36-2,53 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,35-1,51 (m, 2H), 1,20-1,33 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -76,92, -68,15.

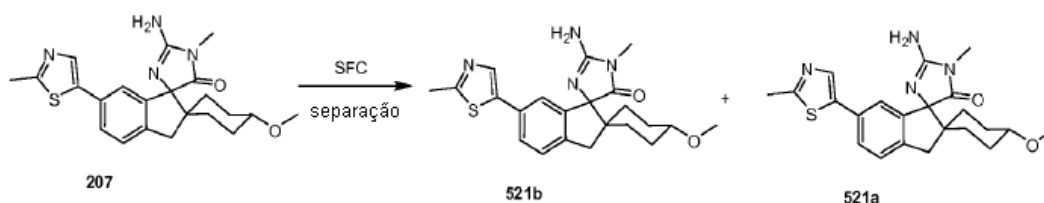
Exemplo 414. Síntese de Composto 533



[001661] Uma mistura de composto 1 (50 mg, 0,115 mmol), composto 1A (8,6 mg, 0,115 mmol), CuI (21,8 mg, 0,115 mmol) e CS_2CO_3 (75

mg, 0,23 mmol) em NMP (1 mL) foi colocada em reator de micro-ondas CEM e irradiada a 195 °C durante 1 hora. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre H₂O (10 mL) e EtOAc (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (acídica) para fornecer o composto 533 (5,3 mg, 12%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,152 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 432,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (MeOD 400 MHz): δ 7,32-7,38 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,07 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,32-1,46 (m, 5H), 1,01-1,04 (m, 3H).

Exemplo 415. Síntese de compostos 521a e 521b

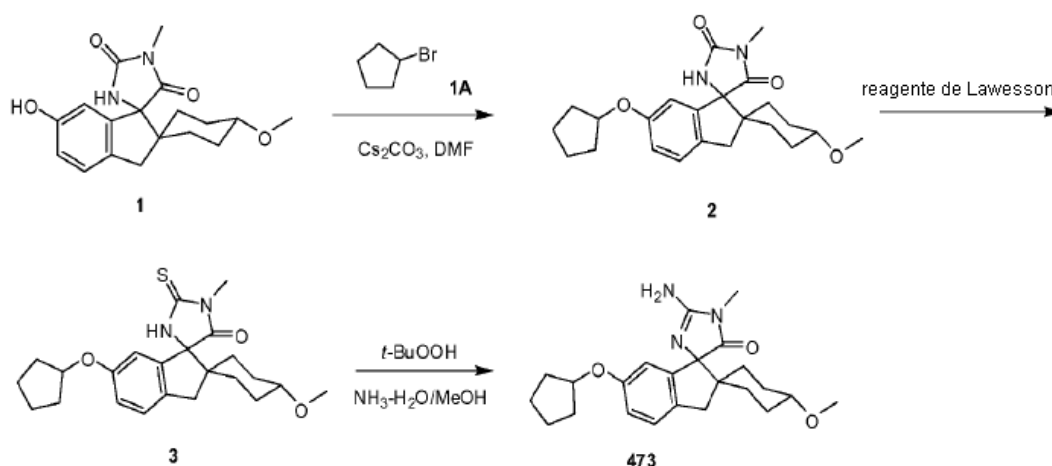


[001662] 40 mg de composto 207 foi purificadas por HPLC de SFC preparativa para fornecer o composto 521b (11,3 mg, 28%), LC-MS: t_R = 1,009 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 411,1 [M+H]⁺; CHIRAL SFC-MS: t_R = 4,362 min em cromatografia de 8 minutos (OD-H_S_4_5_40_3ML_8min), MS (ESI) m/z = 411,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,38-7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,98-3,05 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,26-1,28 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 2H).

[001663] E o composto 521a (8,6 mg, 21%), LC-MS: t_R = 1,017 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 411,1 [M+H]⁺; CHIRAL SFC-MS: t_R = 5,544 min em cromatografia de 8 minutos (OD-

H_S_4_5_40_3ML_8min), MS (ESI) $m/z = 411,1$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,38-7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,98-3,05 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,16-1,28 (m, 4H).

Exemplo 416. Síntese de Composto 473



Procedimento para a preparação de composto 2

[001664] A uma solução de composto 1 (50 mg, 0,15 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado o composto 1A (33,5 mg, 0,225 mmol) e Cs_2CO_3 (58 mg, 0,17 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc= 1:1) para fornecer o composto 2 com 84% de pureza (60 mg, 94%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,113$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) $m/z = 399,2$ $[M+H]^+$

Procedimento para a preparação de composto 3

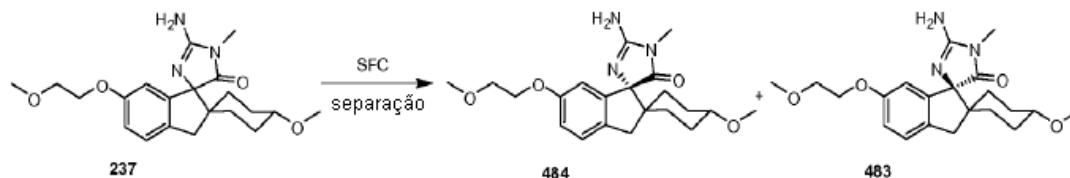
[001665] A uma mistura de composto 2 (60 mg, 0,15 mmol) foi adicionado reagente de Lawesson (60 mg, 0,15 mmol) em tolueno (4 mL). A reação foi aquecida a 130 °C em um reator de micro-ondas CEM durante 1 hora. Após resfriamento, o precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila (40 mLx 2). O filtrado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa

(éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 3 com 80% de pureza (38 mg, 62%) como um sólido amarelo pálido. LC-MS t_R = 1,416 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 415,1 $[M+H]^+$

Procedimento para a preparação de composto 473

[001666] A uma solução de composto 3 (38 mg, 0,09 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL) e hidroperóxido de terc-butila (263 mg, 1,8 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 473 (6,3 mg, 16%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,000 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 398,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (CD_3OD 400M Hz): δ 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,93-3,02 (m, 5H), 1,76-2,03 (m, 9H), 1,62 (m, 3H), 1,24-1,39 (m, 4H).

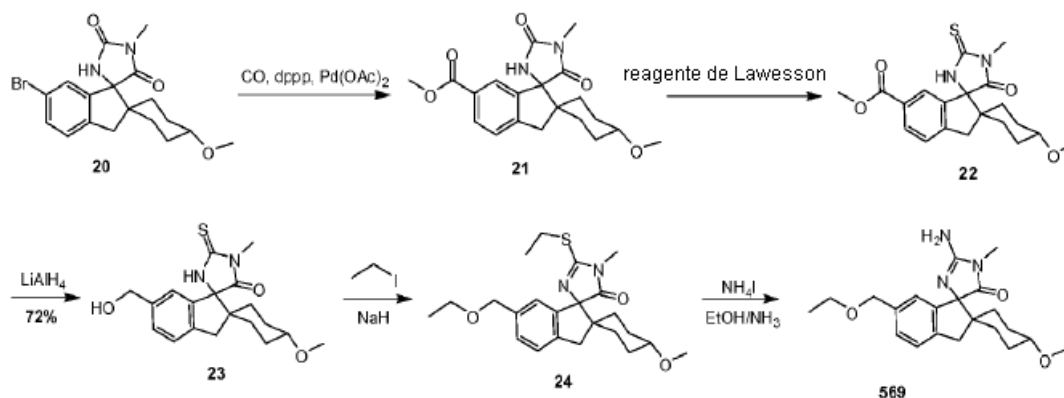
Exemplo 417. Síntese de compostos 483 e 484



[001667] 40 mg de composto 237 foi purificadas por HPLC de SFC preparativa para fornecer o composto 484 (10,3 mg, 28%), LC-MS: t_R = 0,844 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 388,0 $[M+H]^+$. CHIRAL SFC-MS: t_R = 5,87 min em 15 minutos de cromatografia, coluna: OJ-H, Método: 5-40_2,5mL, cossolvente: MeOH (0,05% DEA); ^1H RMN ($MeOD$ 300MHz): δ 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,07 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,24-1,42 (m, 5H); e composto 483 (8,0 mg, 20%), LC-MS: t_R = 0,852 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 388,1 $[M+H]^+$; CHIRAL SFC-MS: t_R = 7,92 min em 16 minutos de cromatografia, Coluna: OJ-H, Método: 5-40_2,5mL, cossolvente: MeOH

(0,05% DEA); ^1H RMN (MeOD 300MHz): δ 7,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,07 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,25-1,42 (m, 5H).

Exemplo 418. Síntese de Composto 569



Procedimento para a preparação de composto 21

[001668] A uma solução de composto 20 (600 mg, 1,53 mmol) em MeOH (10 mL) e DMSO (30 mL) foi adicionado dppp (314 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (171 mg, 0,76 mmol) e Et₃N (6 mL). A reação foi aquecida a 80 °C sob atmosfera de CO (40 psi) durante 16 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH, 10: 1) para produzir o composto 21 (270 mg, 47%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 22

[001669] A uma solução de composto 21 (50 mg, 0,134 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (55 mg, 0,161 mmol) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 120 °C durante 2 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc, 1:1) para fornecer o composto 22 (45 mg, 86%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 23

[001670] Uma solução de LiAlH_4 (13 mg, 0,348 mmol) em THF (2 mL) foi agitada a 0 °C e uma mistura de composto 22 (45 mg, 0,116 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 2 horas. A reação foi saciada pela adição de 5 gotas de água e 3 M de solução aquosa de NaOH. Após agitar durante 10 min, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto bruto 23 (30 mg, 72%), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 24

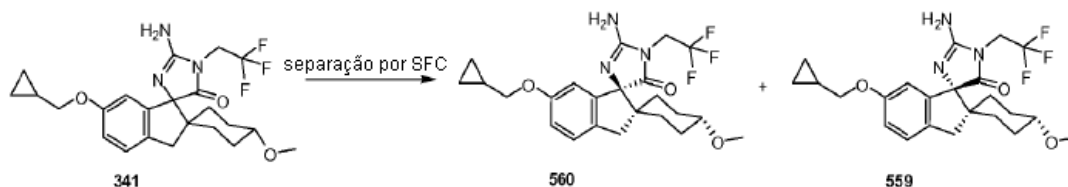
[001671] A uma solução de composto 23 (30 mg, 0,083 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NaH (33 mg, 0,83 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 30 minutos, iodo-etano (104 mg, 0,667 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada pela adição de água (10 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc, 3: 1) para produzir o composto 24 (23 mg, 67%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 569

[001672] Um tubo selado foi carregado com o composto 24 (23 mg, 0,055 mmol), NH_4I (81 mg, 0,55 mmol). $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 120 °C durante 2 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH, 10: 1) e RP-HPLC acídica para fornecer o composto 569 (5,5 mg, 27%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,893 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 372,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,03-3,06 (m, 3H), 1,89-2,01 (m, 2H),

1,77 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 5H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

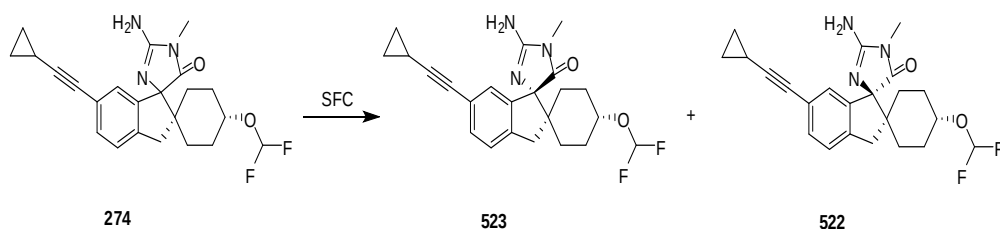
Exemplo 419. Síntese de Compostos 559 e 560



[001673] Composto 341 (40 mg, 0,088 mmole) foi purificada por SFC preparativa para fornecer o composto 560 (12,60 mg, 31%), LCMS: t_R = 0,975 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 452,0 $[M+H]^+$; SFC: t_R = 4,49 min em 15 minutos de cromatografia (OJ-H_5_5_40%_2, 35ML), ee = 100%; ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,67 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,93-3,06 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,39-1,72 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 1H), 0,40- 0,50 (m, 2H), 0,20-0,30 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -72,07.

[001674] e o composto 559 (10,90 mg, 27%) como um sólido branco, LCMS: t_R = 0,958 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 452,1 $[M+H]^+$; SFC: t_R = 6,76 min em 15 minutos de cromatografia (OJ-H_5_5_40%_2, 35ML), ee = 98%; ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,72 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,45-1,68 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 1H), 0,39- 0,50 (m, 2H), 0,22- 0,29 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -72,07.

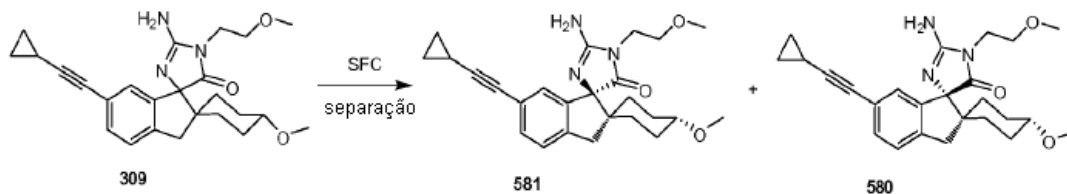
Exemplo 420. Síntese de compostos 522 e 523



[001675] O Composto 274 (50 mg, 0,121 mmol) foi re-purificado por SFC preparativa para fornecer o composto 523 (20 mg), LC-MS t_R = 3,070 min em cromatografia de 7 minutos, MS (ESI) m/z 414,5 $[M+H]^+$; SFC t_R = 3,652 min em cromatografia de 8 minutos (OD-H_S_3_5_40_3ML_8MIN.M), ee = 100%; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,12 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,08-6,46 (t, J = 76,0 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,70-1,90 (m, 3H), 1,40-1,54 (m, 3H), 1,17-1,34 (m, 3H), 0,75 (m, 2H), 0,58 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz 19F): δ -81,48.

[001676] e o composto 522 (24 mg) como um sólido branco, LC-MS t_R = 3,061 min em cromatografia de 7 minutos, MS (ESI) m/z 414,5 $[M+H]^+$; SFC t_R = 4,179 min em cromatografia de 8 minutos (OD-H_S_3_5_40_3ML_8MIN.M), ee = 96%; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,11 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,08-6,46 (m, J = 76,0 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,70-1,90 (m, 3H), 1,40-1,54 (m, 3H), 1,17-1,34 (m, 3H), 0,75 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz 19F) : δ -81,47.

Exemplo 421. Síntese de compostos 580 e 581

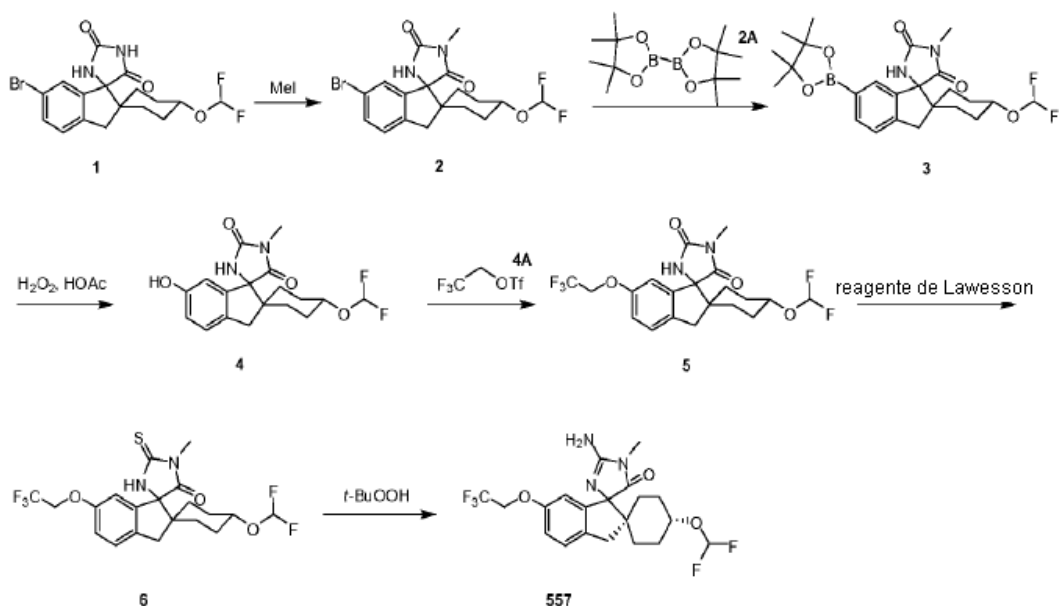


[001677] Composto 309 (40 mg) foi purificadas por coluna de SFC preparativa para fornecer o composto 581, LC-MS: t_R = 0,969 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422,1 $[M+H]^+$; SFC: t_R = 5,77 min em 15 minutos de cromatografia ee = 96%, Coluna: OJ-H,

Método: 5-40_2,5mL, cossolvente: IPA (0,05% DEA); ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,30-7,36 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 3,36 (m, 6H), 3,09-3,20 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,31-1,44 (m, 6H), 0,86-0,90 (m, 2H), 070-0,72 (m, 2H).

[001678] e o composto 580, LC-MS: t_R = 0,967 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: t_R = 6,39 min em 15 minutos de cromatografia, ee = 96,5%, Coluna: OJ-H, Método: 5-40_2,5mL, cossolvente: IPA (0,05% DEA); ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,35 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,36 (m, 6H), 3,09-3,20 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,30-1,46 (m, 6H), 0,86-0,90 (m, 2H), 069-0,72 (m, 2H).

Exemplo 422. Síntese de Composto 557



Procedimento para a preparação de composto 2

[001679] A uma solução de composto 1 (0,20 g, 0,483 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,166 g, 0,208 mmol). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, iodometano (74 mg, 0,531 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mis-

tura reacional foi dividida entre H₂O (25 mL) e acetato de etila (25 mL). A fase orgânica separada foi lavada com salmoura saturada (3 x 20 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto. O bruto foi purificado por TLC preparativa (hexano: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 2 (0,15 g, 73%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001680] A uma solução de composto 2 (0,2 g, 0,467 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado o composto 2A (0,131 g, 0,514 mmol), KOAc (0,132 g, 1,4 mmol). A mistura foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, PdCl₂(dppf) (1,6 mg, 0,002 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida até o refluxo durante a noite em uma atmosfera de N₂. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e o sólido foi filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto bruto 3 (0,2 g, bruto). Ele pode ser usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001681] A uma solução de composto 3 (0,2 g, bruto) em dioxano (10 mL) foi adicionado H₂O₂ (10 mL) e HOAc (30 mL). A solução final foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, o solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (hexano; EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 4 (0,1 g, 65%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001682] A uma solução de composto 4 (0,1 g, 0,273 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K₂CO₃ (83 mg, 0,501 mmol) e o composto 4A (70 mg, 0,306 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por TLC. Quando o composto 4 foi consumido, NH₄Cl saturado (5 mL) foi adicionado para saciar a reação. A mistura foi extraída

com EtOAc (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram separadas, secadas sobre Na₂SO₄, e evaporadas em vácuo para fornecer o bruto. O bruto foi purificado por TLC preparativa (hexano: EtOAc = 3:1) para fornecer o composto 5 (20 mg, 16%) como um sólido branco.

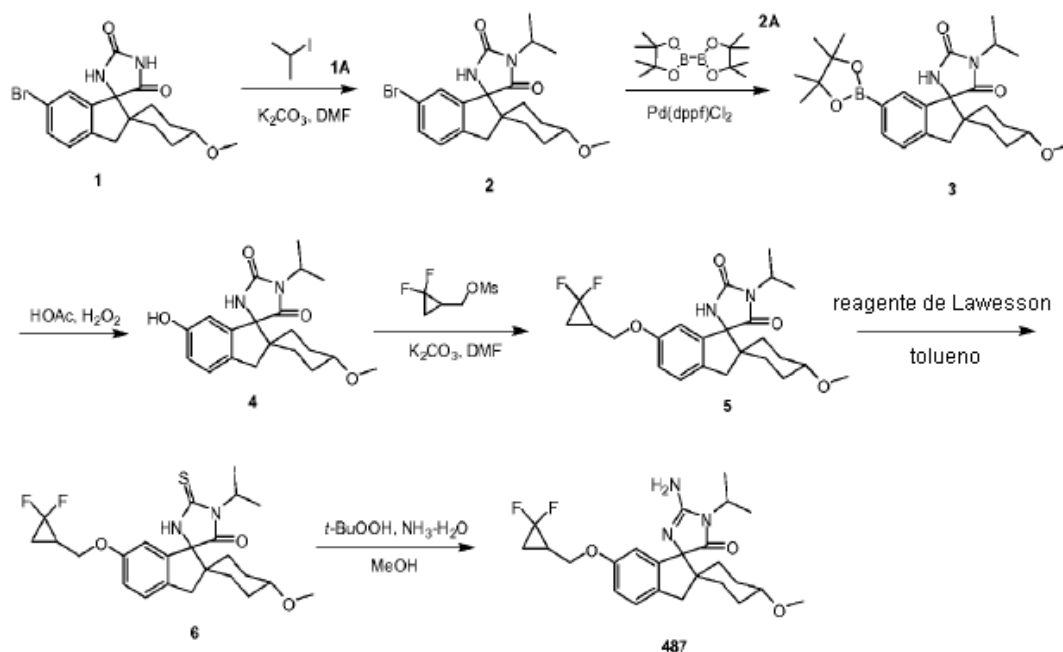
Procedimento para a preparação de composto 6

[001683] Um frascote de 8 mL foi carregado com o composto 5 (20 mg, 0,0446 mmol), reagente de Lawesson (19,9 mg, 0,0491 mmol). Tolueno (3 mL) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 130 °C durante 1 hora. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (hexano: EtOAc = 2:1) para fornecer o composto 6 (10 mg, 47%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 557

[001684] A uma solução de composto 6 (10 mg, 0,022 mmol) em MeOH (2,5 mL) foi adicionado NH₃-H₂O (0,5 mL) e hidroperóxido de terc-butila (66 mg, 0,447 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (50 mL) e H₂O (20 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (20 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 557 (2,8 mg, 28%) como um sólido branco; LC-MS t_R = 1,015 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 448,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,32-6,69 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,16-3,34 (m, 5H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,52-1,72 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CD₃OD 400 MHz 19F): δ -77,00, -81,94.

Exemplo 423. Síntese de Composto 487



Procedimento para a preparação de composto 2

[001685] A uma solução de composto 1 (1,2 g, 3,17 mmols) em DMF (20 mL) foi adicionado K_2CO_3 (530 mg, 3,81 mmols) e composto 1A (0,38 mL, 3,81 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 5: 1) para produzir o composto 2 (1,07 g, 80%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001686] A uma solução de composto 2 (405 mg, 0,964 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado o composto 2A (294 mg, 1,157 mmol), KOAc (280 mg, 2,892 mmols) e $Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg) sob N_2 . A mistura reacional foi refluxada durante a noite. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia (éter de petróleo: EtOAc = 8: 1) para produzir o composto 3 (450 mg, 98%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001687] A uma solução de composto 3 (450 mg, 0,96 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado HOAc (1,2 mL) e H₂O₂ (3,6 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com solução de Na₂S₂O₃ (15 mL), e agitada durante 15 minutos. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto 4 (315 mg, 90%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001688] A uma solução de composto 4 (80 mg, 0,223 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K₂CO₃ (62 mg, 0,446 mmol) e composto 4A (62 mg, 0,335 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante a noite. LCMS mostrou que a reação foi concluída. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para produzir o composto 5 (80 mg, 80%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,06-2,88 (m, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 1,25 (m, 4H).

Procedimento para a preparação de composto 6

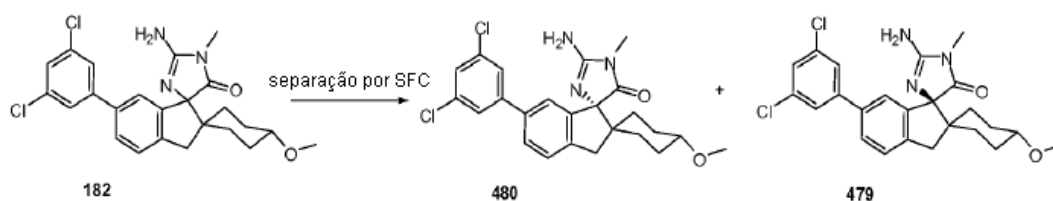
[001689] A uma solução de composto 5 (77 mg, 0,172 mmol) em tolueno seco (2,5 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (104 mg, 0,258 mmol) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 130 °C durante 60 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 6 (67 mg, 84%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 487

[001690] A uma solução de composto 6 (67 mg, 0,144 mmol) em

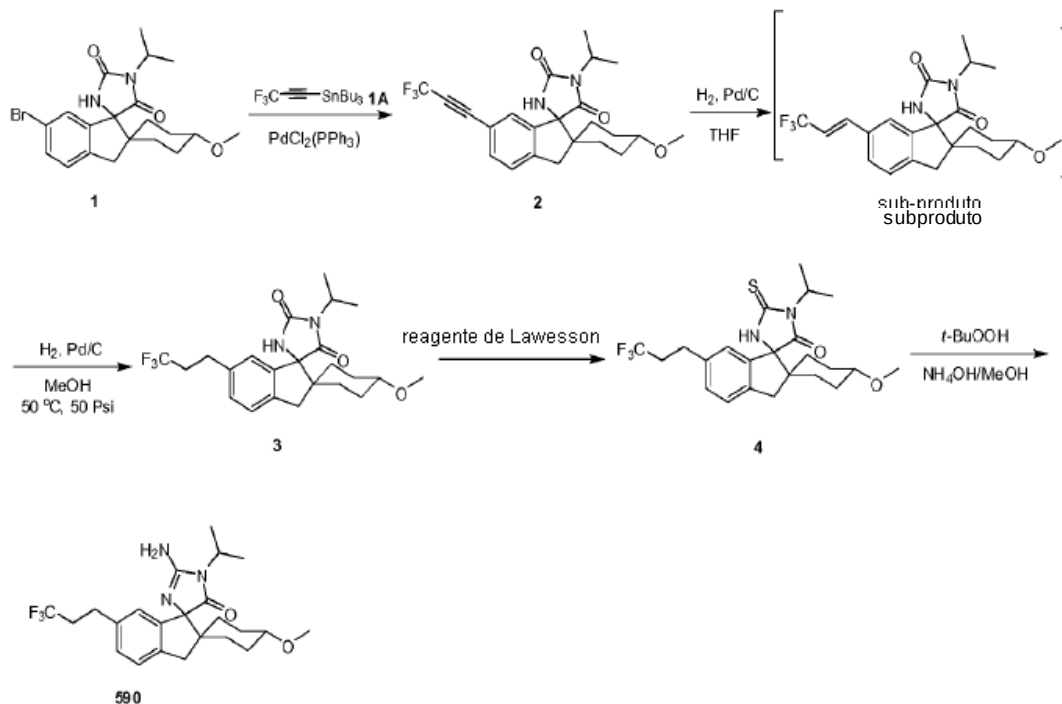
MeOH (3 mL) e $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (0,6 mL) foi adicionado t-BuOOH (422 mg, 2,89 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 487 (19,5 mg, 30%) como um sólido branco, LC-MS $t_R = 1,032$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,46 (m, 6 H), 1,32 (m, 2H), 1,21 (m, 3H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -130,560, -145,261

Exemplo 424. Síntese de compostos 479 e 480



[001691] Composto 182 (53 mg) foi purificado por SFC para fornecer o composto 480 (15,2 mg), LC-MS $t_R = 0,978$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: $t_R = 1,63$ min em cromatografia de 10 minutos, ee = 100%, Coluna: OD-3, Método: 40_2,5ml, cossolvente: IPA (DEA a 0,05%); ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,63-7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 6H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,33-1,49 (m, 5H).

[001692] e composto 479 (20,6 mg) como um sólido branco, LC-MS $t_R = 1,101$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: $t_R = 5,87$ min em cromatografia de 10 minutos, ee = 100%, Coluna: OD-3; Método: 40_2,5ml, cossolvente: IPA (DEA a 0,05%); ^1H RMN (DMSO-d_6 400 MHz): δ 7,54-7,70 (m, 4H), 7,36-7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,52-6,81 (brs, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,95-3,09 (q, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,64-1,97 (m, 3H), 1,09-1,36 (m, 5H).

Exemplo 425. Síntese de Composto 590Procedimento para a preparação de composto 2

[001693] Uma solução contendo o composto 1A (164 mg, 0,427 mmol) e composto 1 (150 mg, 0,356 mmol) em tolueno (8 mL) foi desoxigenada por borbulhamento de uma corrente de nitrogênio através de uma mistura reacional durante 5 minutos. Em seguida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 mg, 0,018 mmol) foi adicionado. O frascote de reação foi selado e colocado no reator de micro-ondas CEM e irradiado a 125°C durante 45 minutos. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e CsF aquoso (4 M, 10 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 10 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, e concentradas a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado TLC preparativa (petróleo / acetato de etila = 3:1) para fornecer o composto 2 (100 mg, 65%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001694] A uma solução de composto 2 (100 mg, 0,23 mmol) em

THF (10 mL) foi adicionado Pd/C (10 mg, 10 % em p). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite sob atmosfera de H₂, LCMS mostrou que apenas o sub-produto foi formado, a mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado, o resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL), foi adicionado Pd/C seco (10 mg, 10 % em p). A mistura reacional foi agitada a 50°C durante a noite sob atmosfera de H₂ (50 Psi), LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 3 (80 mg, bruto, 80%) como um sólido branco, que foi usado diretamente durante a etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento para a preparação de composto 4

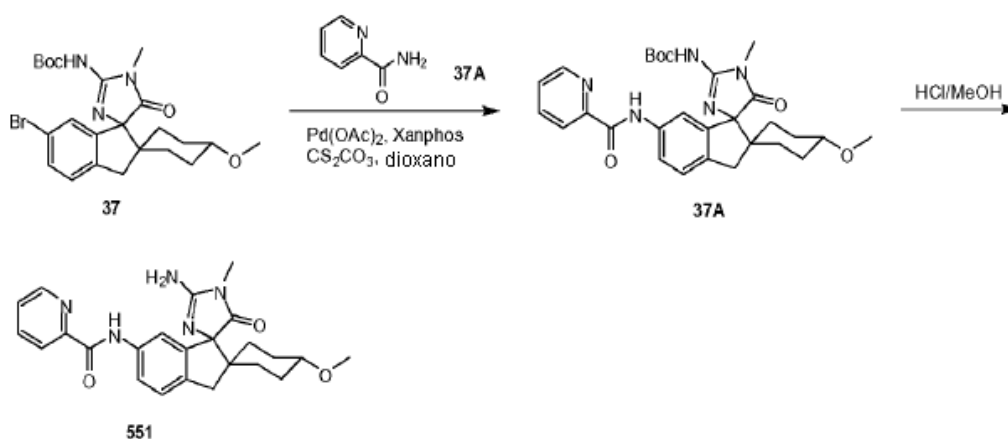
[001695] Uma solução de composto 3 (80 mg, 0,18 mmol) e reagente de Lawesson (89 mg, 0,219 mmol) em tolueno seco (10 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. LCMS mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 15:1) para fornecer o composto 4 (50 mg, 61%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 590

[001696] Uma mistura de composto 4 (50 mg, 0,11 mmol) e hidropéroxido de t-butila (305 mg de uma solução a 65% em água, 2,2 mmol) em NH₄OH/MeOH (2 mL/10 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, LCMS mostrou que a reação foi concluída, que foi concentrada sob pressão reduzida até a secura. Purificação deste resíduo por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) e HPLC preparativa para fornecer o composto 590 (6,7 mg, 14%) como um sólido branco, LC-MS t_R = 1,055 min, em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 438,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,11-7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03-7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,24-

2,36 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 7H), 1,15-1,21 (m, 3H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz ^{19}F): δ -68,09

Exemplo 426. Síntese de Composto 551



Procedimento para a preparação de composto 37A

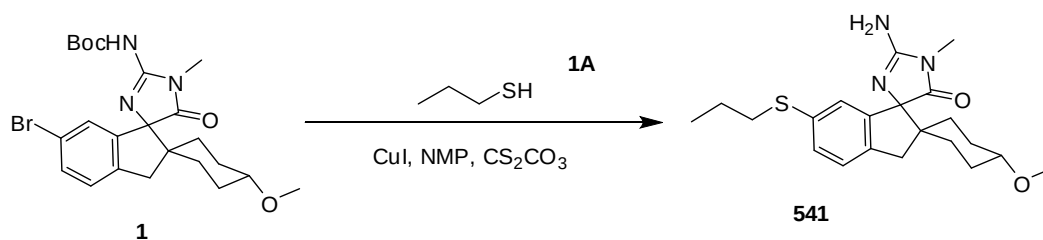
[001697] A uma solução de composto 37 (50 mg, 0,102 mmol) em t-BuOH (2 mL) foi adicionado o composto 37A (19 mg, 0,152 mmol), K_3PO_4 (32 mg, 0,152 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg) e 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propilbifenila (5 mg,). A mistura reacional foi aquecida a 80~100 °C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação a vácuo para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (petróleo: EtOAc, 1:1) para produzir o composto 37A (40 mg, 74%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 551

[001698] Uma solução de composto 37A (50 mg, 0,093 mmol) em HCl/MeOH (10 mL, 5 M) ficou agitando em temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostrou que a reação estava concluída e NaOH aquoso a 3 N foi adicionado até pH = 9. MeOH foi removido e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por RP-HPLC acídica para fornecer o

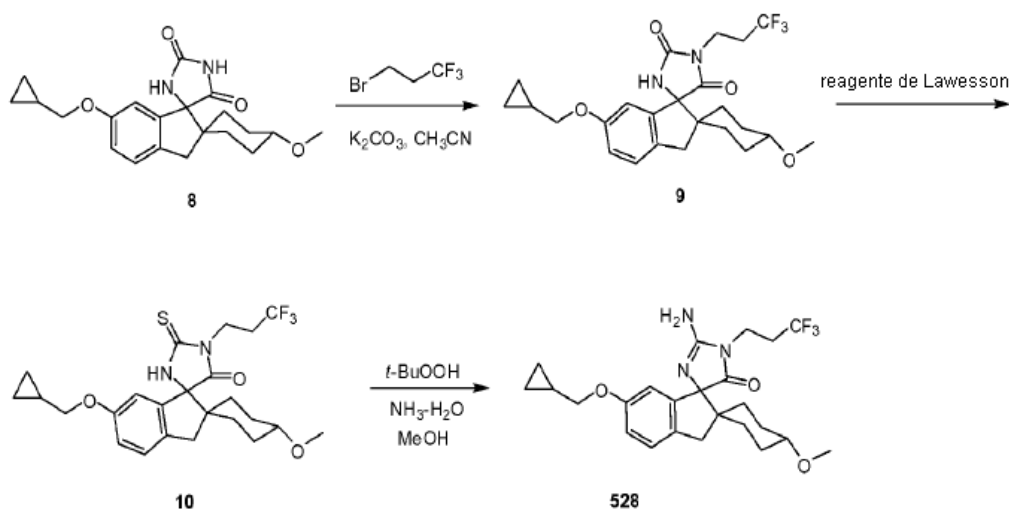
composto VT_B111609_07 (10 mg, 25%) como um sólido branco, LC-MS t_R = 0,900 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 434,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 6H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,49-1,53 (m, 4H), 1,35-1,47 (m, 1H).

Exemplo 427. Síntese de Composto 541



[001699] Uma mistura de composto 1 (50 mg, 0,1 mmol), composto 1A (7,6 mg, 0,1 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol) e Cs₂CO₃ (66 mg, 0,2 mmol) em NMP (1 mL) foi colocada em reator de micro-ondas CEM e irradiada a 195 °C durante 1 hora. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre H₂O (10 mL) e EtOAc (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (acídica) para fornecer o composto 541 (3,5 mg, 9%) como um sólido branco, LC-MS t_R = 0,971 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 388,1 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,31-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 5H), 1,01-1,04 (m, 3H)

Exemplo 428. Síntese de Composto 528



Procedimento para a preparação de composto 9

[001700] A uma solução de composto 8 (100 mg, 0,27 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (74 mg, 0,54 mmol). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano (47,8 mg, 0,27 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite, e em seguida a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 9 (97 mg, 80%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS $t_R = 1,392$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 467,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

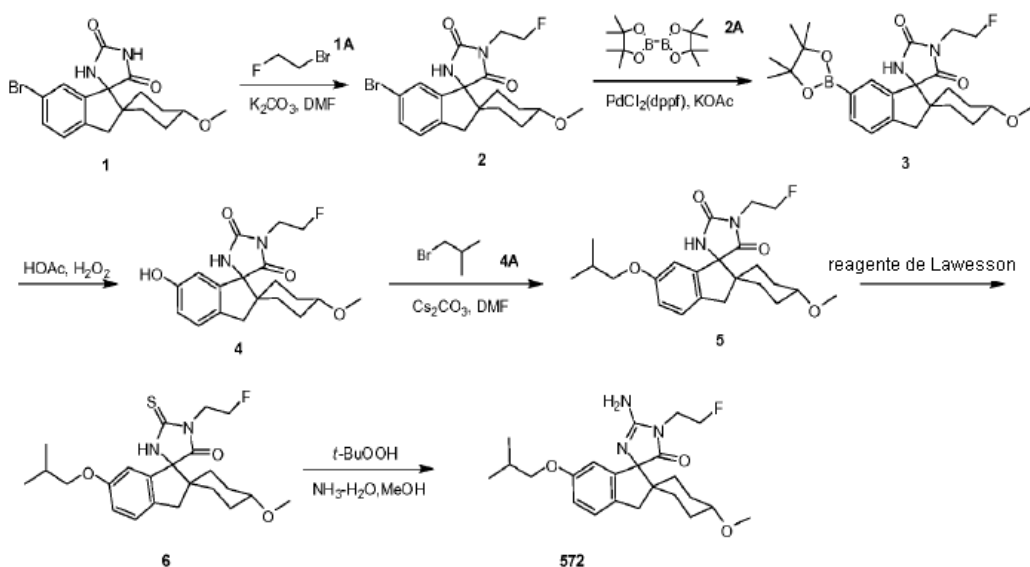
Procedimento para a preparação de composto 10

[001701] A uma solução de composto 9 (90 mg, 0,19 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (84 mg, 0,20 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida até o refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: EtOAc (3: 1) para fornecer o composto 10 (65 mg, 70%) como um sólido branco. LC-MS $t_R = 1,503$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 528

[001702] A uma solução de composto 10 (65 mg, 0,135 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (3 mL) e hidroperóxido de terc-butila (1 mL). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (50 mL) e H_2O (20 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (20 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC básica para fornecer o composto 528 (28,10 mg, 44%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,150 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 466,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,80-3,86 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,75-3,76 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,30-1,53 (m, 2H), 1,10-1,35 (m, 3H), 0,5-0,7 (m, 2H), 0,2-0,4 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -66,67.

Exemplo 429. Síntese de Composto 572



Procedimento para a preparação de composto 2

[001703] A uma solução de composto 1 (300 mg, 0,79 mmol) em

DMF (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (328 mg, 2,37 mmols). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, o composto 1A (96 mg, 0,79 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada a 40 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi dividida entre H_2O (50 mL) e acetato de etila (50 mL). A fase orgânica separada foi lavada com salmoura (3 x 20 mL), secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 2 (335 mg, 100%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS t_R = 1,094 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 425,0 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001704] A uma solução de composto 2 (340 mg, 0,8 mmol) em 1, 4-dioxano (20 mL) foi adicionado o composto 2A (243 mg, 0,96 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (100 mg), e KOAc (235 mg, 2,4 mmols). A mistura foi refluxada durante 4 horas sob nitrogênio. Após resfriamento, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 3 (370 mg, bruto), que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS t_R = 1,182 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 473,2 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001705] A uma solução de composto 3 (370 mg, 0,8 mmol) em THF (8 mL) foi adicionado HOAc (3 mL) e H_2O_2 (5 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, saciada com $NaHSO_3$ aquoso (10 mL), extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 4 (200 mg, 70%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,924 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 363,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 5

[001706] A uma solução de composto 4 (95 mg, 0,26 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado o composto 4A (40 mg, 0,26 mmol) e Cs_2CO_3 (325 mg, 1,0 mmol), a mistura foi agitada a 40 °C durante 4 horas. Em seguida, saciada com H_2O (10 mL), extraída com EtOAc (3 x 15 mL), a camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 3: 1) para fornecer o composto 5 (100 mg, 91%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,163 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 6

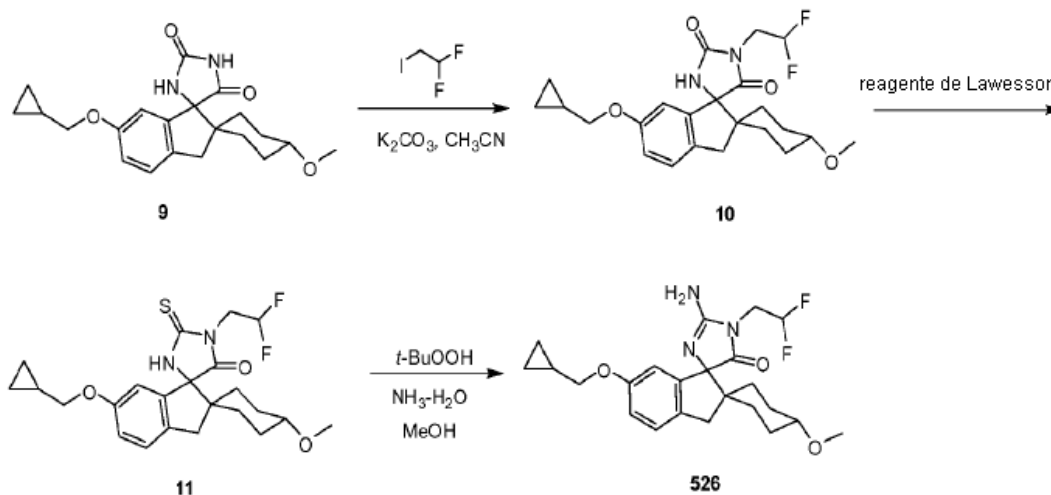
[001707] Um frascote de 8 mL foi carregado com o composto 5 (130 mg, 0,316 mmol) e reagente de Lawesson (138 mg, 0,342 mmol). Tolueno (2 mL) foi adicionado, e o frascote foi selado e colocado em reator de micro-ondas CEM e irradiado a 140 °C durante 1 hora. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc, 50: 1 a 10: 1) para fornecer o composto 6 (35 mg, 25%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,244 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 572

[001708] A uma solução de composto 6 (35 mg, 0,080 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (3 mL) e hidróperóxido de *tert*-butila (117 mg, 0,8 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 572 (4,8 mg, 14%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,011 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN: (CD_3OD 400 MHz): δ 7,14-7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81-6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 3,89-4,03

(m, 2H), 3,59-3,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,91-3,09 (m, 3H), 1,76-1,97 (m, 4H), 1,22-1,41 (m, 5H), 1,18-1,21 (m, 6H); ^{19}F RMN (CD_3OD ^{19}F 400 MHz): δ -75,932

Exemplo 430. Síntese de composto 526



Procedimento para a preparação de composto 10

[001709] A uma solução de composto 9 (100 mg, 0,27 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (74 mg, 0,54 mmol). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 1,1-difluoro-2-iodo-etano (51,8 mg, 0,27 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada a 60°C durante a noite. Em seguida, a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 10 (90 mg, 77%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS $t_R = 1,337$ min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 11

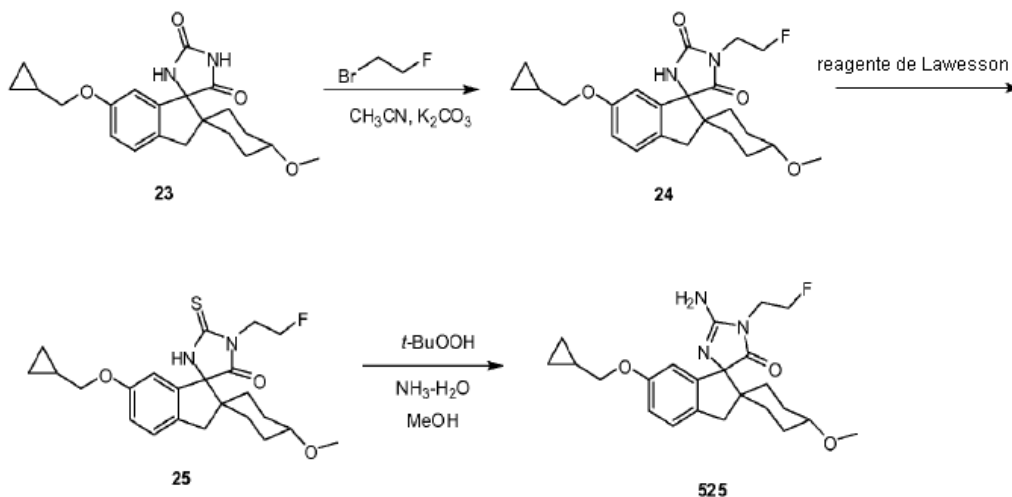
[001710] A uma solução de composto 10 (90 mg, 0,20 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (92 mg, 0,22 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel éter de petróleo: EtOAc = 3: 1

para fornecer o composto 11 (65 mg, 70%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,439 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 451,1 $[M+H]^+$.

Procedimento para a preparação de composto 526

[001711] A uma solução de composto 11 (65 mg, 0,14 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado $NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL) e hidróperóxido de *tert*-butila (1 mL). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (20 mL) e H_2O (10 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (20 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa básica para fornecer o composto 526 (25,20 mg, 40%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,109 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 434,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,92 - 6,22 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,92 - 4,04 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,75-3,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,30-1,56 (m, 2H), 1,17-1,30 (m, 3H), 0,5-0,7 (m, 2H), 0,2-0,4 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -124,36

Exemplo 431. Síntese de Composto 525



Procedimento para a preparação de composto 24

[001712] A uma solução de composto 23 (100 mg, 0,27 mmol) em CH₃CN (5 mL) foi adicionado K₂CO₃ (74 mg, 0,54 mmol). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 1-bromo-2-fluoro-etano (41 mg, 0,27 mmol) em CH₃CN (5 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. Em seguida, a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para fornecer o composto 24 (87 mg, 77%) como um sólido branco que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação. LC-MS t_R = 1,303 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 417,2 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 25

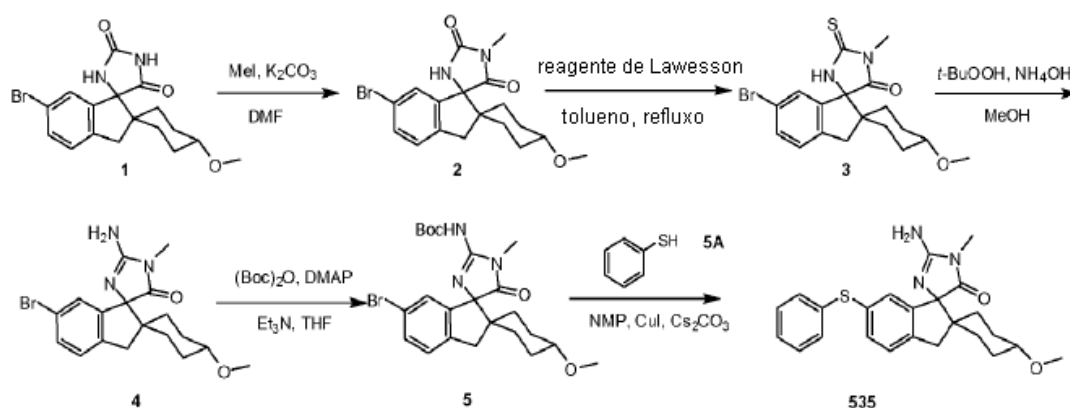
[001713] A uma solução de composto 24 (87 mg, 0,209 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (93 mg, 0,23 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com éter de petróleo: EtOAc (3: 1) para fornecer o composto 25 (63 mg, 70%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 1,406 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 433,2 [M+H]⁺.

Procedimento para a preparação de composto 525

[001714] A uma solução de composto 25 (63 mg, 0,145 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado NH₃-H₂O (3 mL) e hidróperóxido de *tert*-butila (1 mL). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (20 mL) e H₂O (10 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (30 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC básica para fornecer o

composto 525 (39,60 mg, 65%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 1,083 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z 416,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,59-4,70 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 2H), 3,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 1H), 1,30-1,52 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,50-0,70 (m, 2H), 0,20-0,40 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD 400 MHz): δ -76,90.

Exemplo 432. Síntese de Composto 535



Procedimento para a preparação de composto 2

[001715] A uma solução de composto 1 (6,0 g, 15,9 mmols, bruto) em DMF (80 mL) foi adicionado K_2CO_3 (3,3 g, 23,8 mmols). Após adição, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, iodometano (2,1 g, 15,9 mmols) em DMF (2 mL) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre H_2O (200 mL) e acetato de etila (600 mL). A fase orgânica separada foi lavada com salmoura saturada (3 x 50 mL), secada sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o composto bruto 5 (6,13 g, 90%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001716] A uma solução de composto 2 (4,0 g, 10,2 mmols) em to-

lueno (100 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (4,53 g, 11,2 mmols). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 10: 1) para fornecer o composto 3 (4,7 g, 68%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 4

[001717] A uma solução de composto 3 (4,7 g, 11,5 mmols) em MeOH (450 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (90 mL) e hidroperóxido de terc-butila (31,9 g, 230,4 mmols). Após adição, a mistura foi agitada a 40°C durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (600 mL) e H_2O (100 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (50 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto 4 bruto (3,8 g, 60% de pureza, 72%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte diretamente sem purificação.

Procedimento para a preparação de composto 5

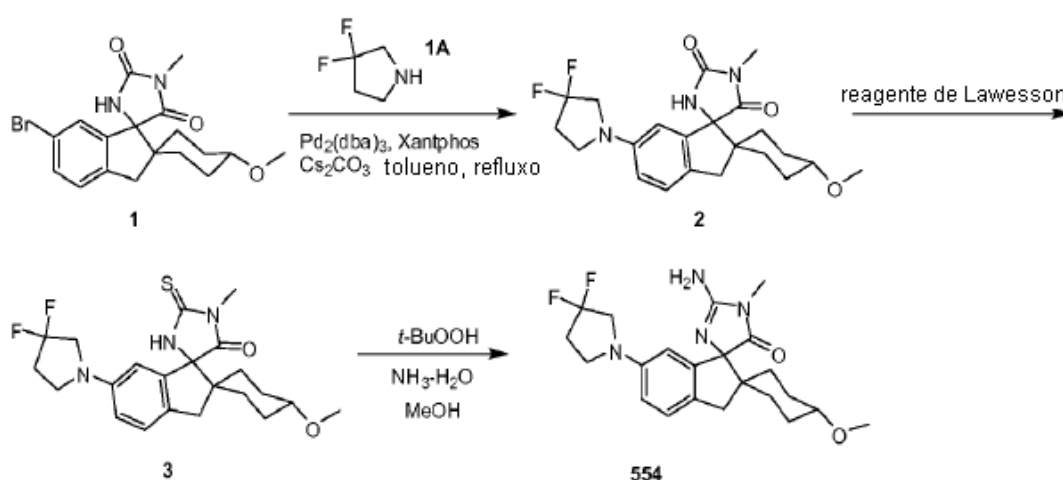
[001718] A uma solução de composto 4 (3,8 g, 60% de pureza, 9,7 mmols) em THF (40 mL) foi adicionado Boc_2O (8,5 g, 38,9 mmols), DMAP (2,4 g, 19,4 mmols) e Et_3N (2 mL, 19,4 mmols). Após adição, a mistura foi agitada a 40 °C durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: EtOAc = 10: 1) para fornecer o composto 5 (1,7 g, 61%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 535

[001719] Uma mistura de composto 5 (50 mg, 0,1 mmol), composto 5A (11,2 mg, 0,1 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), e Cs_2CO_3 (66 mg, 0,2 mmol) em NMP (1 mL) foi colocada em reator de micro-ondas CEM e irradiada a 195°C durante 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. Após

ser resfriada para a temperatura ambiente, à mistura foi adicionado salmoura (20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para fornecer o composto 535 (15 mg, 36%) como um sólido branco. LC-MS: t_R = 0,987 min em 2 minutos de cromatografia, MS (ESI) m/z 422,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz): δ 7,26 - 7,38 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,21 (m, 6H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 5H).

Exemplo 433. Síntese de Composto 554



Procedimento para a preparação de composto 2

[001720] A uma solução de composto 1 (150 mg, 0,38 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionado o composto 1A (82 mg, 0,57 mmol), Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,5 mg), e Xantphos (30 mg) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi refluxada durante a noite, em seguida saciada com H₂O (10 mL), a reação foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas para fornecer o resíduo, que foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para produzir o composto 2 (108 mg, 68%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 3

[001721] Um frascote de 8 mL foi carregado com o composto 2

(116 mg, 0,27 mmol) e reagente de Lawesson (112 mg, 0,27 mmol). Tolueno (5 mL) foi adicionado, e o frascote foi refluxado durante a noite. Após resfriamento, o solvente foi removido por evaporação a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para fornecer o composto 3 (70 mg, 58%) como um sólido branco.

Procedimento para a preparação de composto 554

[001722] A uma solução de composto 3 (100 mg, 0,23 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 mL) e hidroperóxido de terc-butila (219 mg, 4,6 mmol). Após adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (continha 10% metanol) (10 mL) e H_2O (10 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (10 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 554 (6,6 mg, 7%) como um sólido branco. LC-MS t_R = 0,915 min em cromatografia de 2 minutos, MS (ESI) m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz): δ 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 4,0, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 5H); ^{19}F RMN (^{19}F CD_3OD): δ -96,71.

Exemplo 434. Dados Biológicos

A. Ensaio de Enzima de BACE

[001723] A atividade inibitória de compostos foi estimada por um ensaio de saciação de fluorescência de atividade de BACE usando o substrato comercialmente disponível HiLyte Fluor™488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys-(QXL™ 520)-OH (AnaSpec, San Jose, CA) e beta-secretase humana truncada (resíduos 1-458, rotulados por His₆ na terminal C) expressa em células de inseto *D. melanogaster* S2

usando um sistema de expressão de baculovírus (Mallender e outro, Characterization of recombinant, soluble beta-secretase from an insect cell expression system., Mol Pharmacol 59:619-26, 2001). O ensaio foi realizado em temperatura ambiente em Optiplates opacas brancas de 96 cavidades (PerkinElmer, Waltham, MA) em um volume total de 200 μ l da mistura de incubação contendo tampão de acetato de sódio a 50 mM, pH 4,5, 0,4 μ M de substrato de FRET, enzima a 2,4 nM, 5% de DMSO, e 0,05% de Brij-35. Os compostos testados foram serialmente diluídos em DMSO e pré-incubados com o substrato. A reação foi iniciada pela adição de enzima, e o progresso da reação foi seguido medindo-se a fluorescência com um comprimento de onda de excitação de 480 nm e um comprimento de onda de emissão de 520 nm. Dez medições foram feitas a cada 5 a 10 minutos, e a intensidade de fluorescência foi regredida com relação ao tempo a fim de derivar velocidades de reação em todas as 96 cavidades. Estas velocidades foram usadas para calcular o percentual de inibição usando um controle não inibido contendo 5% de DMSO e incubações de controle totalmente inibido realizadas na ausência de enzima. Valores IC₅₀ foram calculados ajustando o percentual de inibição versus a concentração de inibidor em um modelo logístico de parâmetro quatro usando o software XLFit (IDBS, Guildford, UK).

B. Ensaio de célula BACE

[001724] Linhagem de célula de neuroglioma H4 que estavelmente expressa Proteína Precursora Amiloide (APP) contendo a mutação sueca KM-NL (H4-APPsw) foi gerada. Para o ensaio, as células são tratadas durante a noite na presença de inibidor e os meios de cultura são submetidos à análise ELISA de Amiloide Beta solúvel 1-40 (A β 1-40).

Materiais

[001725] Linhagem de célula de neuroglioma H4: ATCC, Cat

No.HTB-148

[001726] Meio Essencial Mínimo de Dulbecco (DMEM): Invitrogen, Cat Nº 11995

[001727] Soro bovino fetal (FBS): Hyclone, Cat No.SH30070,03)

[001728] Penicilina/estreptomicina: Invitrogen, CatNo.15140-122

[001729] Zeocina: Invitrogen, Cat No.R25001

[001730] 0,5% de Tripsina/EDTA: Invitrogen, Cat No.25300

[001731] placa de 96 cavidades para diluição serial do composto em DMSO

[001732] placa de cavidade profunda de 96 cavidades

[001733] placa BTM P-D-L de Polímero Preto de 96 cavidades: Nunc, Cat Nº 152037

[001734] optiplate de ½ área de poliestireno branca de 96 cavidades: Corning, Cat No.3642

[001735] DMSO: Sigma, Cat No.494429

[001736] Kit ELISA Aβ 1-40: Covance, Cat No.sig38940

[001737] Ensaio de Viabilidade CellTiter Glo: Promega, Cat No.G7571

[001738] Kit Aβ 1-40 AlphaLISA: PerkinElmer, Cat No.AL202F

[001739] Microscópio

[001740] Registradora HTS de múltiplos rótulos Wallac Victor2

[001741] Leitora de múltiplas placas PerkinElmer Fusion-Alpha FP-HT

[001742] Leitora de placa SpectraMax 384 plus

[001743] Geração e manutenção de linhagem de célula H4-APPsw

[001744] Linhagem de célula de neuroglioma H4 foi cultivada em DMEM com 10% de FBS e 1% de penicilina/estreptomicina (Meio de Cultura) a 37oC, 5% de CO2. A placa de cultura (150 mm) com 50% de confluência de células H4 foi transfectada com 15 ug de plasmídeo pcDNA3,1/Neo(+) contendo um suplemento 2310-bp de APPsw em

sítios Hind3/Xba1. 24 horas após a transfecção, as células foram substituídas em três novas placas (150 mm) em Meio de Cultura fresco com 250 µg/mL de Zeocina. Colônias de célula estavelmente transfectada foram isoladas em cerca de 2 a 3 semanas. Os níveis de expressão de APPsw foram analisados por imunomanchamento e a produção de Aβ 1-40 foi detectada por ELISA de sobrenadantes de cultura. Os clones selecionados são mantidos em Meio de Cultura com 250 µg/mL de Zeocina e rotineiramente dividem-se em 3 a 4 dias para manter 20 a 80% de confluência.

Protocolo de Ensaio

[001745] Condições de Ensaio Finais (placa de 96 cavidades)

células H4-APPsw	6x10 ³ células/cavidade
DMEM	200 µL
DMSO	0,2%

Dia 1

[001746] Células divididas. Dividir as células H4-APPsw em Meio de Cultura e cultura durante a noite tal que as células sejam ~80% confluentes na manhã seguinte.

Dia 2

[001747] Criar a Placa de Diluição de Composto. Após determinar a concentração final desejada de composto a ser testado, criar uma placa de diluição 500X. Adicionar DMSO, porém não inibidor, a cada cavidade de Coluna 1. Usar a Coluna 2 para Composto de Controle (inibidor BACE IV, EMD Bioscience, Cat No.565788) diluição serial começando em 5 mM (concentração final de 2,5 µM). Adicionar compostos de interesse em concentração final desejada de 500X às cavidades A3-A10. Adicionar DMSO, porém não inibidor, a cada cavidade de Colunas 11 e 12. Diluir o conteúdo da Série A 1:3 na Série B, em seguida continuar pelas Séries C-H.

[001748] Criar a Placa de Meio. Para criar uma solução 2X de com-

posto em meio, adicionar 996 µL de Meio de Cultura a cada cavidade de uma placa de cavidade profunda de 96 cavidades (Placa de Meios) em coifa de bioproteção. Adicionar 4 µL de composto de controle a 5 mM às cavidades de Placa de Meios A1-D1 para determinação de inibição total. Adicionar 4 µL de Placa de Diluição de Composto às placas correspondentes de Placa de Meio (não adicionar DMSO adicional às cavidades A1-D1).

[001749] Adicionar meios à Placa Celular. com um pipetador de múltiplos canais, misturar cada cavidade da Placa de Meios diversas vezes para assegurar a homogeneidade. Adicionar 100 µL de mistura às placas P-D-L de base de polímero preto. Em seguida, colocar a Placa de Meio e Placa Celular no incubador.

[001750] Adicionar células à Placa Celular. Tripsinizar e contar as células H4-APPsw. Diluir as células 6×10^5 células/mL em Meio de Cultura e remover a Placa Celular do incubador. Vortexar células para homogeneidade, em seguida usando um pipetador de repetição de múltiplos canais, adicionar 100 µL de suspensão celular à Placa Celular, adicionar células da Série H a Série A. Colocar a Placa Celular no incubador.

[001751] Trocar os meios na Placa Celular. Após 5 horas, checar a Placa Celular por microscópio para assegurar que as células sejam fixadas. Na coifa de cultura, remover os meios da Placa de cultura usando pipetador de repetição de múltiplos canais. Adicionar 100 µL de Meio de Cultura a cada cavidade. Remover a Placa de Meios do incubador e misturar com pipetador como anteriormente. Adicionar 100 µL de cada cavidade de Placa de Meios à cavidade correspondente em Placa Celular. Colocar a Placa Celular em incubador durante a noite.

Dia 3

[001752] Realizar ELISA para determinar os níveis de Aβ 1-40 secretado. Após 16 horas de incubação, girar a Placa Celular durante 8 mi-

nutos a 1200 rpm. A leitura primária de níveis de A β 1-40 é feita usando a tecnologia PerkinElmer AlphaLISA. Seguir o protocolo do fabricante para realizar AlphaLISA em uma placa Optiwell de ½ área branca usando a Série 12 para o padrão de peptídeo (1:2 diluições, começando a 15 ng/ml). Os dados são adquiridos usando PerkinElmer Fusion-Alpha FP-HT, protocolo Alfa (Tempo de Contagem 0,6s, Relação Contagem:Tempo 30%:70%). Para validar as determinações IC₅₀, um segundo ELISA de A β 1-40 foi realizado usando um kit de Covance que usa diferentes anticorpos para A β 1-40 e um diferente método de detecção (absorvência a 490 nM) daquele do kit PerkinElmer.

[001753] Realizar ensaio de viabilidade para determinar a toxicidade do composto. Remover os meios restantes da Placa Celular e adicionar 100 μ L de reagente CellTiter Glo às células. Incubar 9 minutos em temperatura ambiente e ler as contas de luminescência em registradora Wallac Victor² Multilabel HTS.

Redução de Dados

[001754] Exportar os dados de fusão usando formato de Relato Colunar em um arquivo separado para cada placa. Transferir dados para a Base de Atividade usando o protocolo RIA-DOSE-RESPOSTA (Versão 1). Dados de pelo menos oito doses foram ajustado a um modelo logístico de parâmetro quatro usando o software XLfit para determinar a potência.

Resultados

[001755] Estudos de atividade celular in vitro foram realizados para compostos da invenção e os dados são mostrados abaixo:

COMPOSTO N°	IC ₅₀
1-4	*****
5-7	****
8	*****
9	****

COMPOSTO Nº	IC ₅₀
10	**
11-12	*****
13	****
14	*****
15	**
16	*****
17	***
18	*****
19-20	****
21-23	**
25	*****
26	**
27	*
28-29	****
30-31	**
34-35	***
36	*
38	#
39	*
40-41	**
42	*****
43-45	**
46-47	*
49-50	***
52	**
53	#
54	**
56-57	**

COMPOSTO Nº	IC ₅₀
58	*****
59	****

representa IC₅₀ menos do que 50 µM; * representa IC₅₀ menos do que 10 µM; ** representa IC₅₀ menos do que 5 µM; *** representa IC₅₀ menos do que 1 µM; **** representa IC₅₀ menos do que 500 nM; ***** representa IC₅₀ menos do que 100 nM.

Exemplo 435. Ensaio BACE

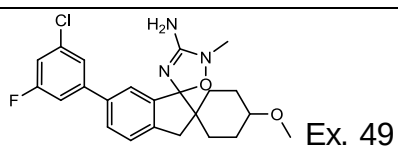
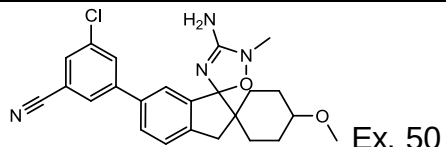
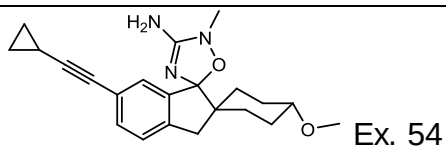
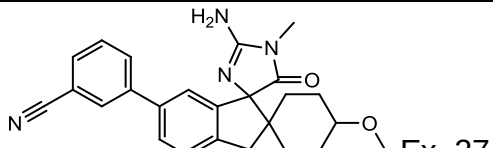
[001756] Para cada composto que está sendo testado, a atividade de BACE foi monitorada em um ensaio de saciamento de fluorescência (FRET) usando o ectodomínio de BACE (aa 1-454) fundido a um rótulo myc-his e secretado de células HEK293/BACEect. em OptiMEM™ (Invitrogen) como fonte de enzima e um peptídeo substrato derivado da mutação APP-Sueca que possui um fluoróforo Cy3 na terminal N e um saciador Cy5Q na terminal C (Cy3-SEVNLDAEFK-Cy5Q-NH₂; Amersham). O substrato foi dissolvido em 1 mg/mL em DMSO.

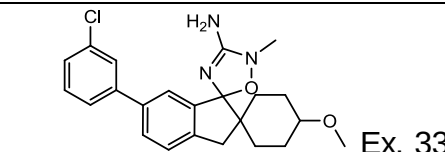
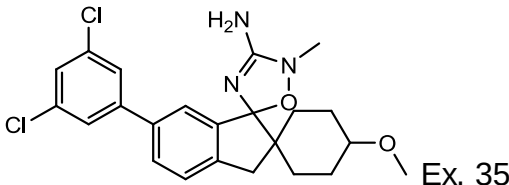
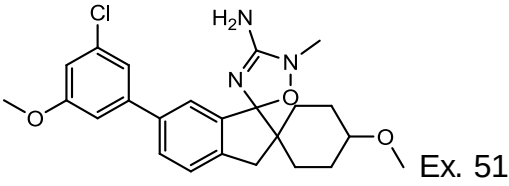
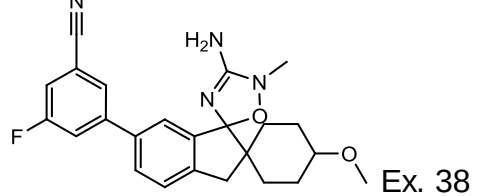
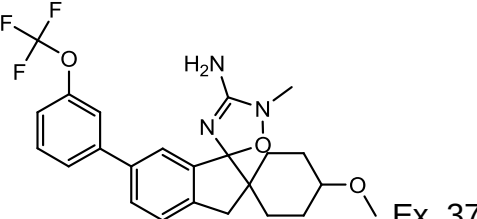
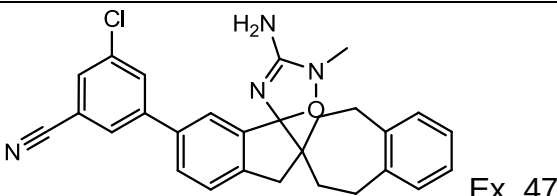
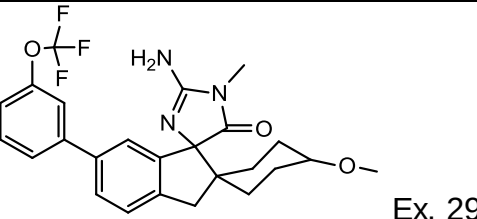
[001757] O ensaio foi realizado na presença de 5 µl de optiMEM (sobrenadante coletado durante 24 horas e limpo de resíduos celulares por centrifugação) contendo o ectodomínio de BACE, 25 µl de água contendo a concentração desejada de composto teste e 1% de DMSO, 1 µM de peptídeo de substrato, 20 mM de NaOAc, pH 4,4 e 0,04% de Triton-X100 em um volume de ensaio total de 50 µl em uma placa de 384 cavidades. Em geral, 25 µl de diluição de composto foram dados para a placa, seguido pela adição de 10 µl de BACE contendo OptiMEM™ diluído 1:2 em água com 0,2% de Triton X-100. A reação foi iniciada com a adição de 15 µl de substrato em tampão NaOAc. A reação foi incubada a 30°C em um fluorímetro e a clivagem do substrato foi registrada como cinética durante 60 minutos. em ex: 530 nm, em: 590 nm. As cavidades vazias não contendo nenhum ou nenhuma enzima foram incluídas em cada placa.

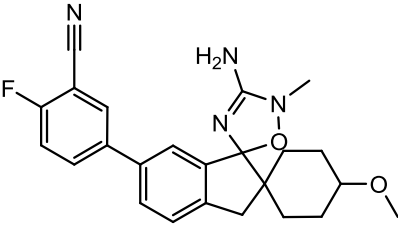
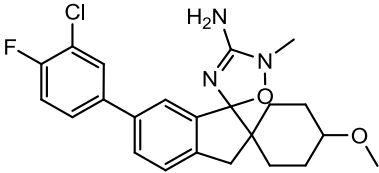
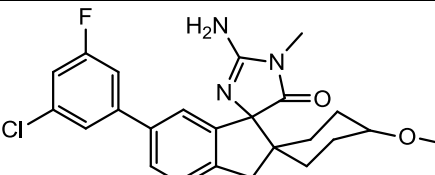
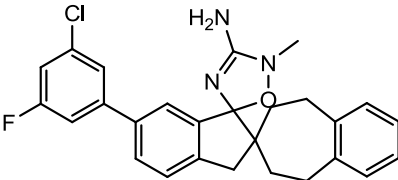
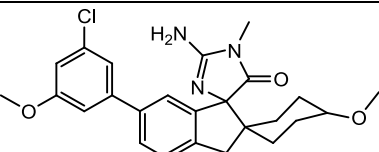
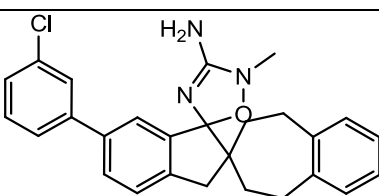
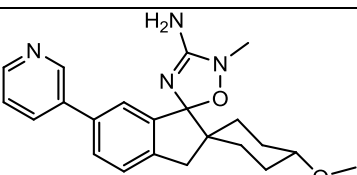
[001758] A intensidade de fluorescência foi regredida com relação ao tempo a fim de derivar velocidades de reação em todas as 384 cavidades. Estas velocidades foram usadas para calcular o percentual de inibição usando um controle não inibido contendo 1% de DMSO e incubações de controle totalmente inibidas realizadas na ausência de enzima. Valores IC₅₀ foram calculados ajustando o percentual de inibição versus a concentração de inibidor usando software padrão como GraphPadPrism.

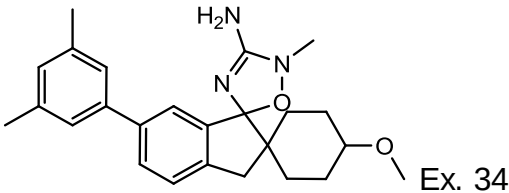
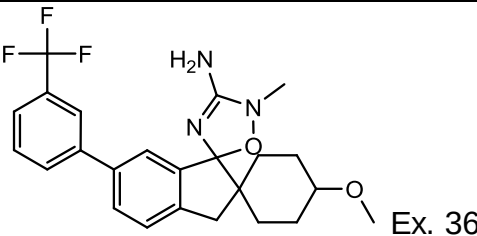
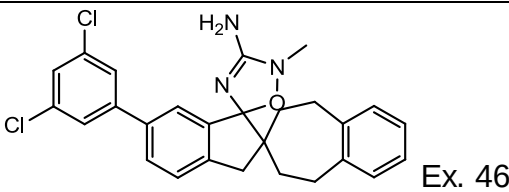
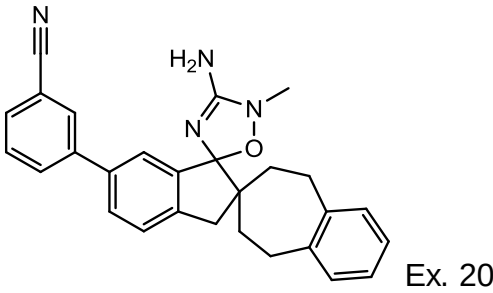
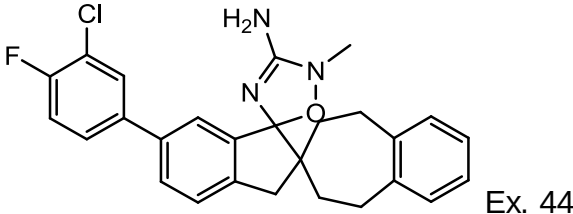
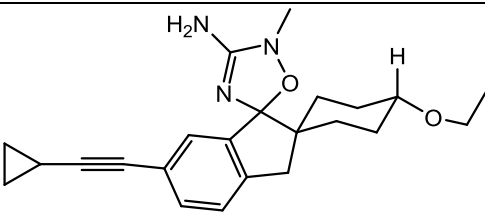
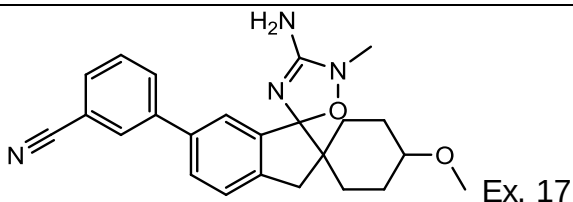
[001759] Usando este protocolo de ensaio, as diluições de composto foram feitas usando um Tecan Freedom EV0 (formato de ensaio A) ou manualmente usando pipetas de múltiplos canais (formato de ensaio B).

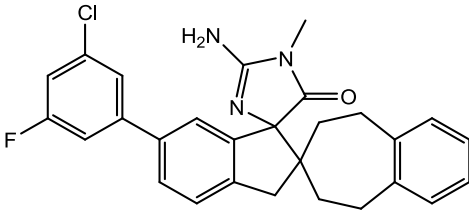
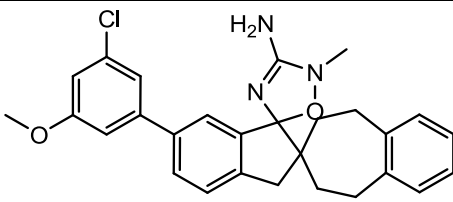
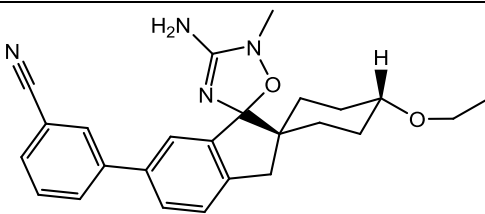
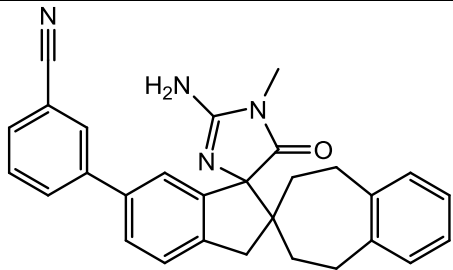
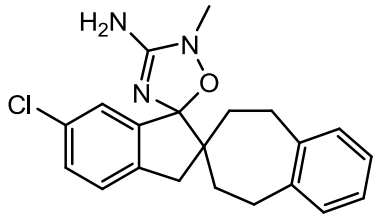
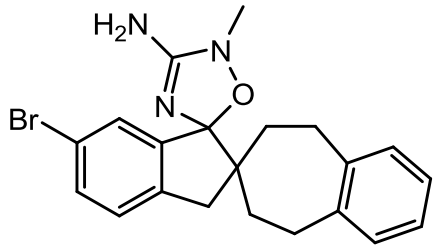
[001760] As atividades do inibidor de BACE de compostos da invenção foram testadas de acordo com os protocolos descritos no exemplo 434A ou exemplo 435, e são mostradas abaixo:

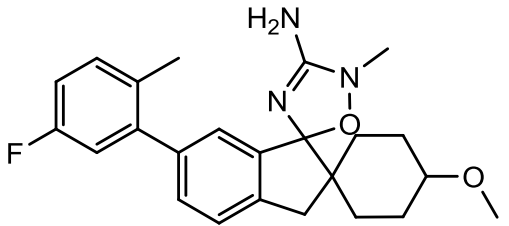
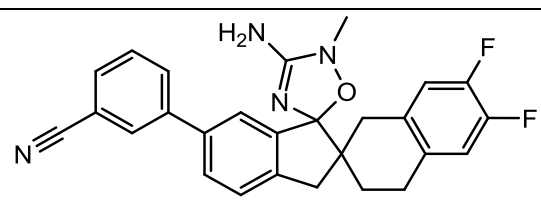
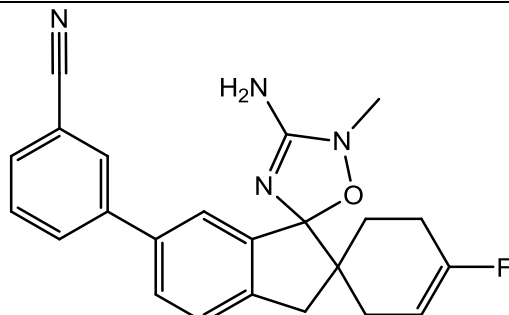
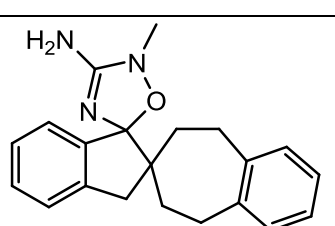
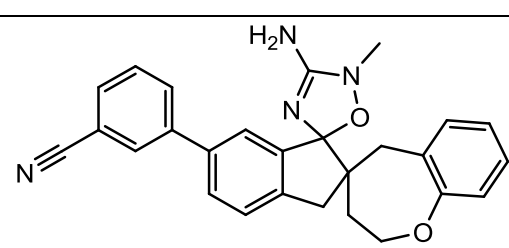
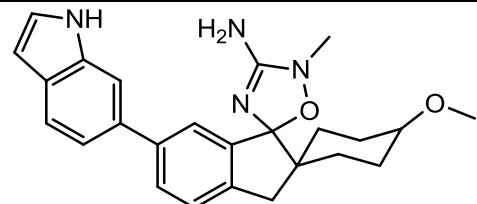
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
1	 Ex. 49	2,6 ^a
2	 Ex. 50	3,5 ^a
3	 Ex. 54	4,5 ^a
4	 Ex. 27	4,0 ^a

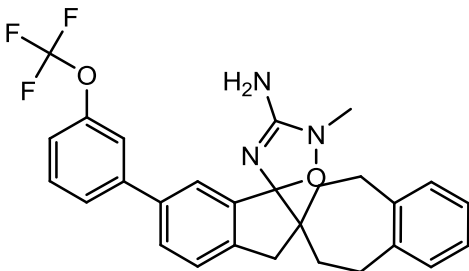
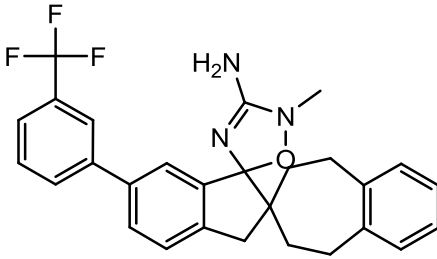
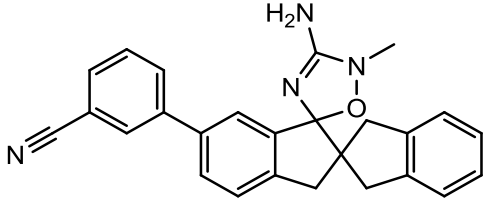
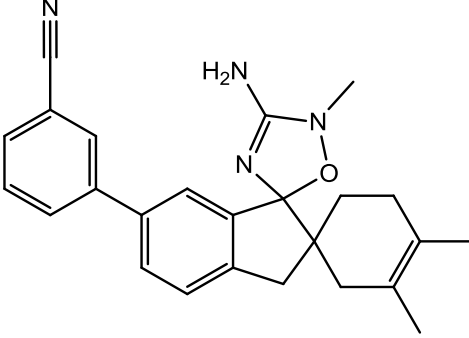
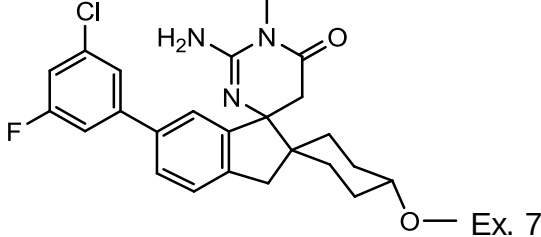
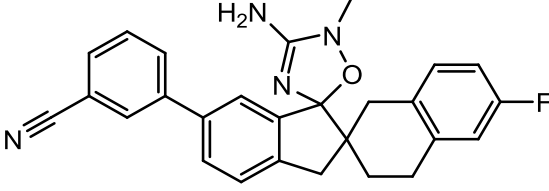
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
5	 Ex. 33	4,5 ^a
6	 Ex. 35	4,8 ^a
7	 Ex. 51	5,9 ^a
8	 Ex. 38	5,9 ^a
9	 Ex. 37	7,0 ^a
10	 Ex. 47	7,4 ^a
11	 Ex. 29	7,8 ^a

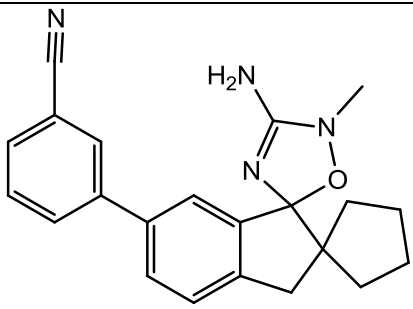
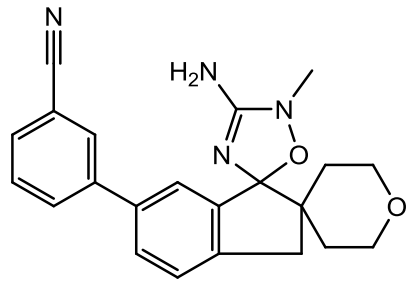
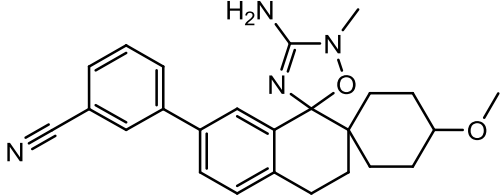
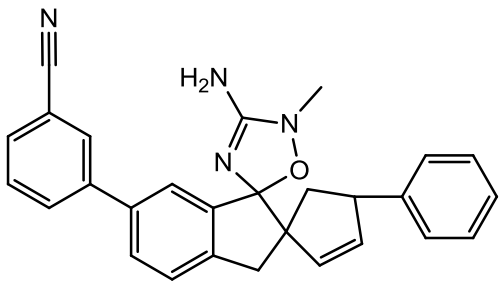
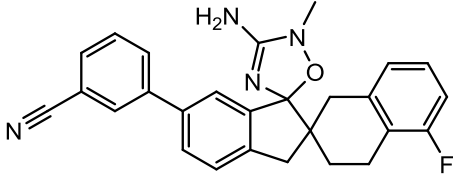
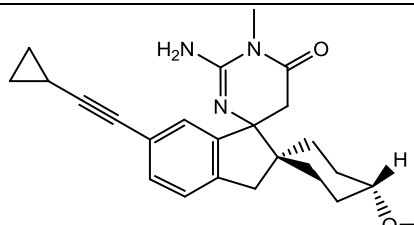
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
12	 Ex. 39	7,9 ^a
13	 Ex. 32	8,8 ^a
14	 Ex. 30	11,1 ^a
15	 Ex. 45	11,2 ^a
16	 Ex. 55	11,5 ^a
17	 Ex. 43	12,1 ^a
18	 Ex. 59	16,8 ^a

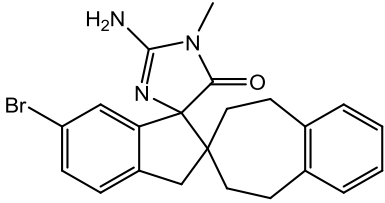
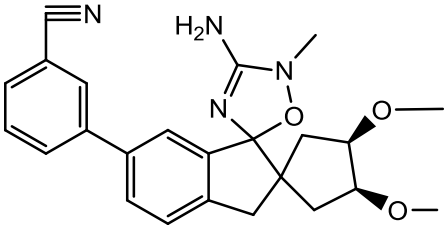
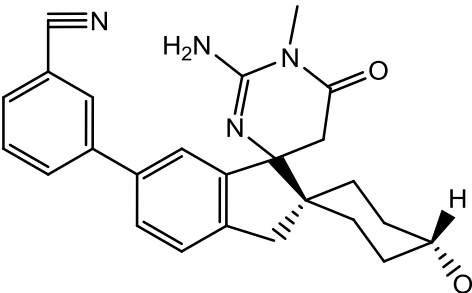
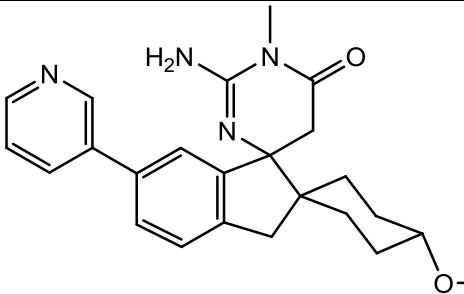
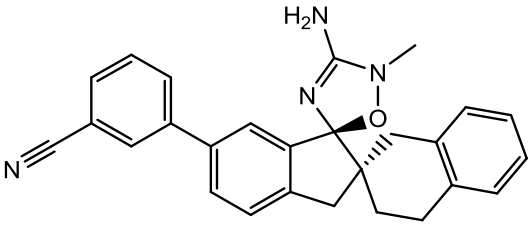
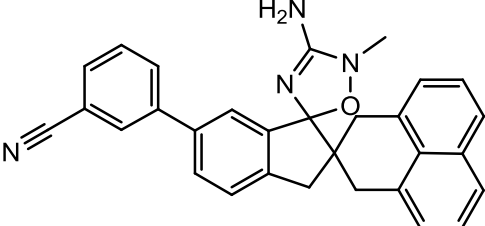
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
19	 Ex. 34	14,6 ^a
20	 Ex. 36	18,7 ^a
21	 Ex. 46	18,9 ^a
22	 Ex. 20	19,3 ^a
23	 Ex. 44	20,7 ^a
24	 Ex. 14	21,0 ^a
25	 Ex. 17	26,2 ^a

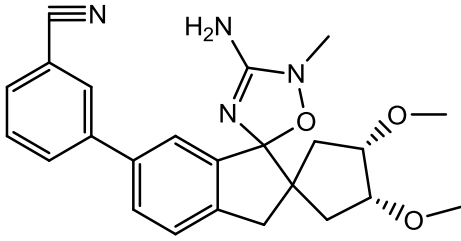
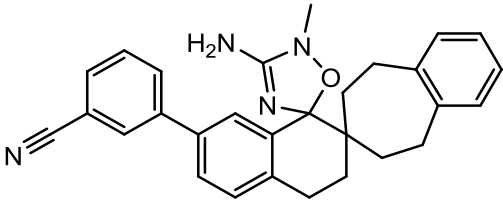
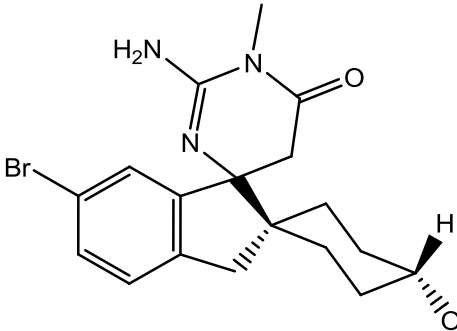
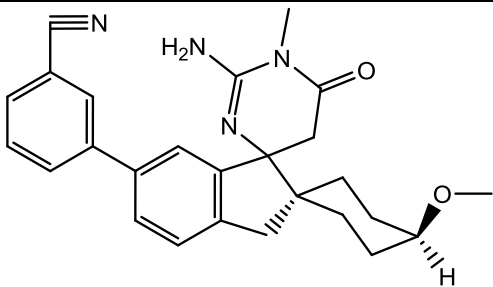
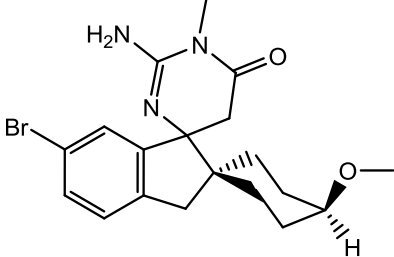
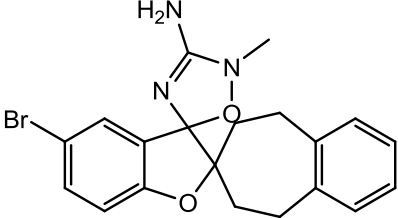
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
26	 <p>Ex. 15</p>	
27	 <p>Ex. 48</p>	38,3 ^a
28	 <p>Ex. 15</p>	41,7 ^a
29	 <p>Ex. 15</p>	5,3 ^b
30	 <p>Ex. 21</p>	61,6 ^a
31	 <p>Ex. 57</p>	64,0 ^a

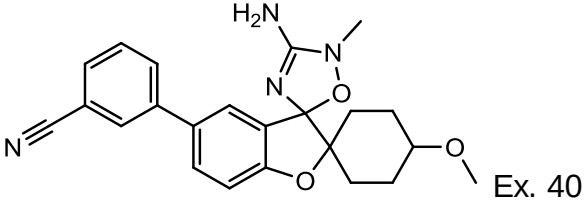
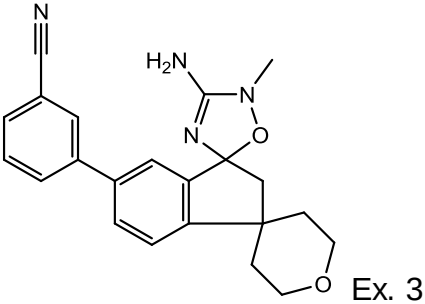
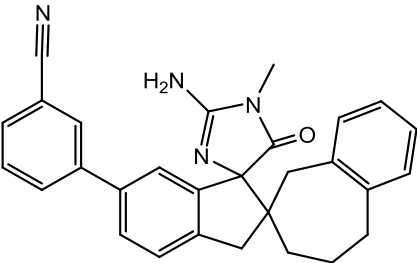
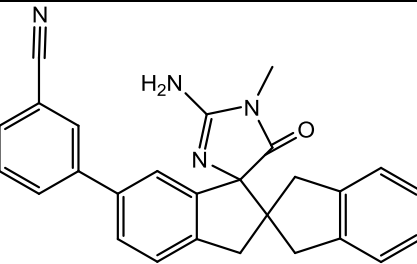
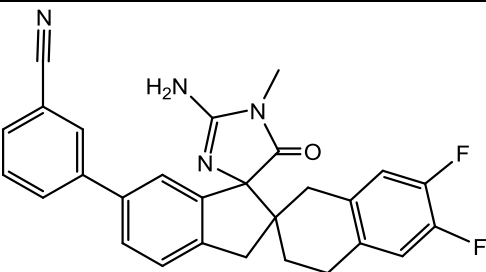
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
32	 Ex. 36a	74,1 ^a
33	 Ex. 26	89,0 ^a
34	 Ex. 14	93,3 ^a
35	 Ex. 58	104,6 ^a
36	 Ex. 52	121,7 ^a
37	 Ex. 60	125,6 ^a

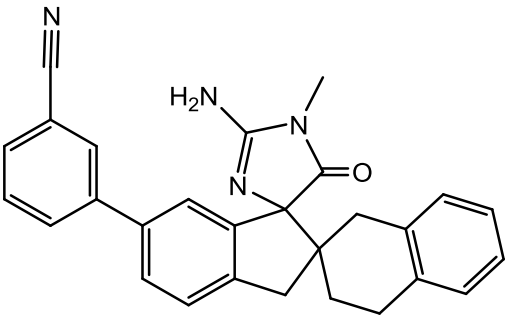
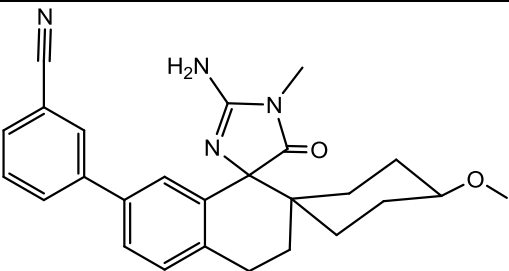
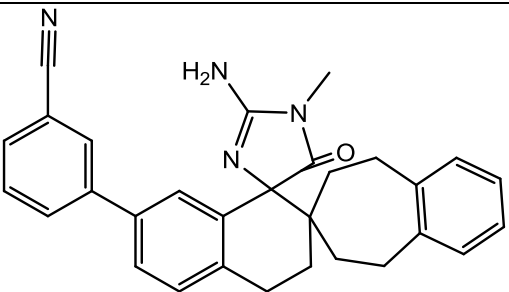
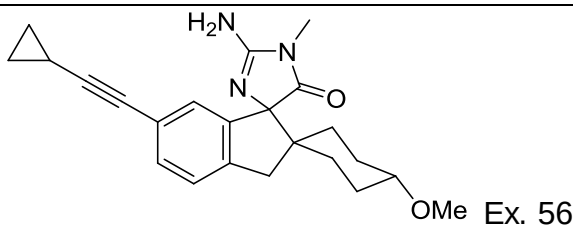
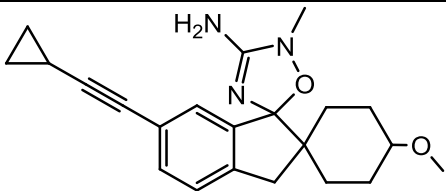
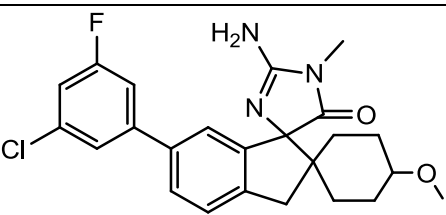
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
38	 Ex. 41	130,4 ^a
39	 Ex. 42	157,6 ^a
40	 Ex. 23	159,6 ^a
41		161,1 ^a
42	 Ex. 7	172,7 ^a
43	 Ex. 25	178,4 ^a

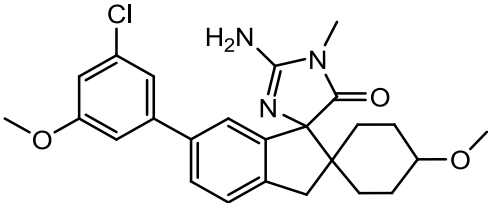
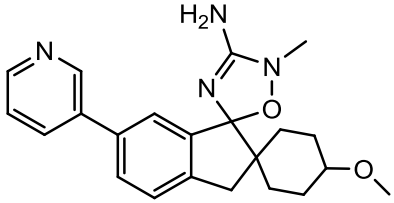
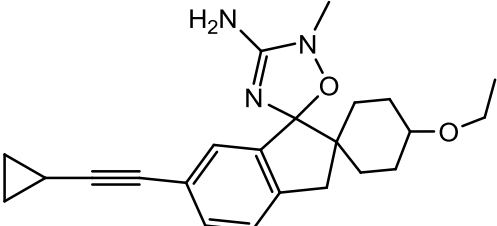
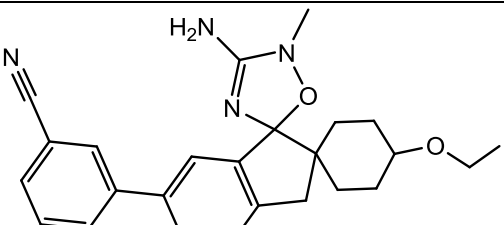
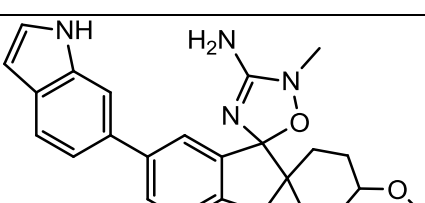
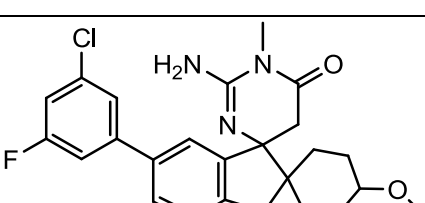
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
50	 <p>Ex. 9</p>	443,2 ^a
51	 <p>Ex. 2</p>	465,8 ^a
52	 <p>Ex. 31</p>	505,8 ^a
53	 <p>FRAÇÃO B Ex. 12</p>	514,4 ^a
54	 <p>Ex. 24</p>	617,9 ^a
55	 <p>Ex. 8</p>	670,4 ^a

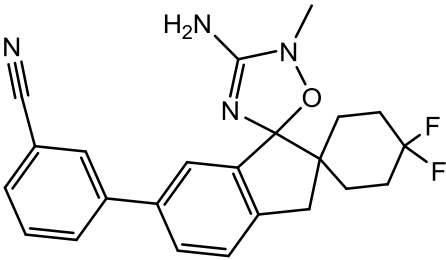
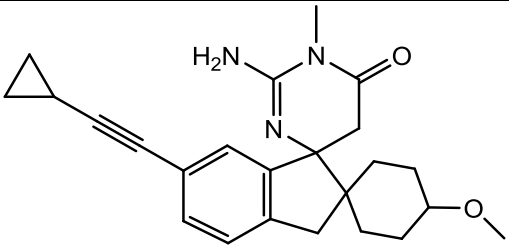
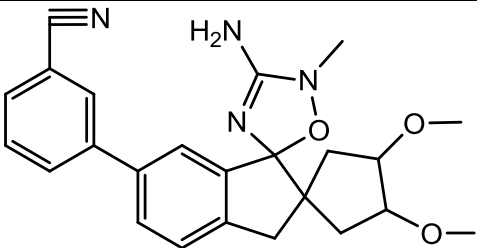
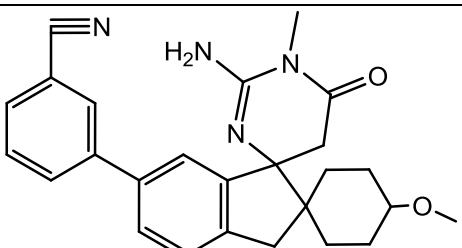
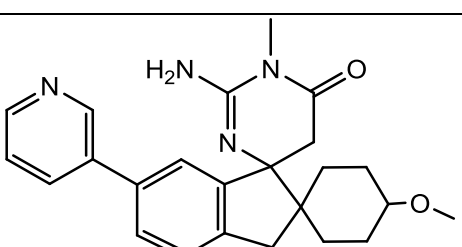
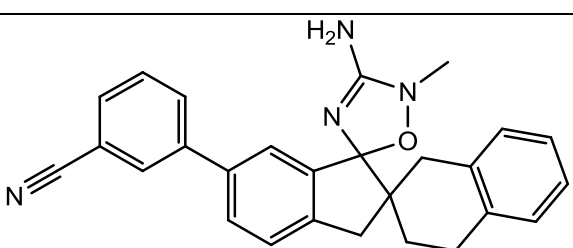
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
56	 <p>Ex. 15</p>	204,3 ^b
57	 <p>Ex. 10</p>	935,52 ^a
58	 <p>Ex. 5</p>	969,7 ^a
59	 <p>Ex. 6</p>	1554,9 ^a
60		1856,1 ^a
61	 <p>Ex. 22</p>	3262,1 ^a

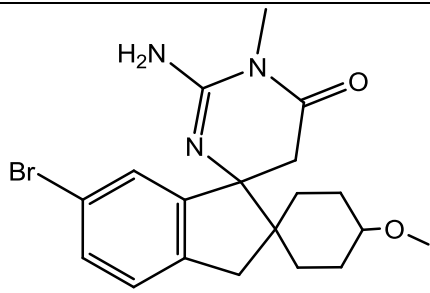
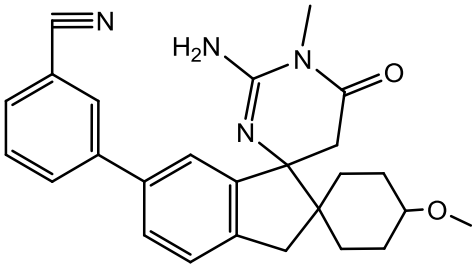
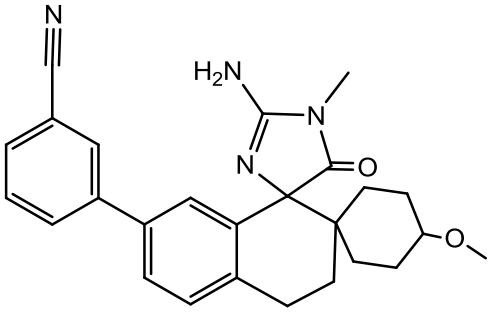
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
62	 <p>Ex. 10</p>	4106,0 ^a
63	 <p>Ex. 53</p>	5053,9 ^a
64	 <p>Ex. 4</p>	36244,8 ^a
65		50000,0 ^a
66		200000 ^a
67	 <p>Ex. 16</p>	138,5 ^a

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
68	 <p>Ex. 40</p>	1778,6 ^a
69	 <p>Ex. 3</p>	4702,2 ^a
70		
71		
72		

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
73		
74		
75		
76		2,1 ^a
77		
78		

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
79		
80		
81		
82		432,3 ^a
83		
84		

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
85		
86		
87		
88		
89		
90		

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
91		
92		
93		
94	Ex. 61	222,2 ^a
95	Ex. 62	136,8 ^a
96	Ex. 63	28,3 ^a
97	Ex. 64	3881,1 ^a
98	Ex. 64	3322,6 ^a
99	Ex. 65	2,4 ^a
100	Ex. 66	4,7 ^a
101	Ex. 67	56,7 ^a
102	Ex. 68	14,7 ^a
103	Ex. 69	46,0 ^a
104	Ex. 70	255,1 ^a
105	Ex. 71	8,4 ^a
106	Ex. 72	5,3 ^a

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
107	Ex. 73	228,1 ^a
108	Ex. 74	156,3 ^a
109	Ex. 75	23,6 ^a
110	Ex. 76	14,6 ^a
111	Ex. 77	195,7 ^a
112	Ex. 78	80,4 ^a
113	Ex. 79	24,6 ^a
114	Ex. 80	9,7 ^a
115	Ex. 81	3,7 ^a
116	Ex. 82	76,7 ^a
117	Ex. 83	17,4 ^a
118	Ex. 84	9,0 ^a
119	Ex. 85	2.312,0 ^b
120	Ex. 85	3.505,0 ^b
121	Ex. 86	56,2 ^a
122	Ex. 87	42,5 ^a
123	Ex. 88	
124	Ex. 89	21,5 ^b
125	Ex. 90	263,5 ^b
126	Ex. 91	31,6 ^b
127	Ex. 92	14,9 ^b
128	Ex. 93	1198,0 ^b
129	Ex. 94	28,2 ^b
130	Ex. 95	69,1 ^b
131	Ex. 96	
132	Ex. 97	24,9 ^b
133	Ex. 98	38,5 ^b
134	Ex. 99	14,4 ^a
135	Ex. 100	7,3 ^a

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
136	Ex. 101	8,1 ^a
137	Ex. 102	7,8 ^b
138	Ex. 103	15,6 ^a
139	Ex. 104	13,6 ^a
140	Ex. 105	4,5 ^b
141	Ex. 106	12,9 ^b
142	Ex. 107	2,0 ^a
143	Ex. 108	705,8 ^b
144	Ex. 108	18,9 ^b
145	Ex. 109	16,2 ^a
146	Ex. 110	7,9 ^a
147	Ex. 111	2,2 ^a
148	Ex. 112	5,4 ^b
149	Ex. 113	4,8 ^a
150	Ex. 114	3,0 ^a
151	Ex. 114	207,0 ^a
152	Ex. 115	104,2 ^b
153	Ex. 116	36,6 ^a
154	Ex. 117	30,1 ^a
155	Ex. 118	12,2 ^a
156	Ex. 119	12,2 ^b
157	Ex. 120	342,7 ^b
158	Ex. 121	49,3 ^b
159	Ex. 122	83,9 ^b
160	Ex. 123	53,2 ^b
161	Ex. 124	4,8 ^b
162	Ex. 124	631,3 ^b
163	Ex. 125	8,9
164	Ex. 126	8,9 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
165	Ex. 127	
166	Ex. 128	11,5 ^b
167	Ex. 129	42,5 ^b
168	Ex. 130	29,3 ^b
169	Ex. 131	20,3 ^b
170	Ex. 132	89,7 ^b
171	Ex. 133	55,8 ^b
172 23	Ex. 134	7,3 ^b
173	Ex. 135	16,7 ^b
174	Ex. 136	23,5 ^b
175	Ex. 136	850,9 ^b
176	Ex. 137	
177	Ex. 138	1,5 ^b
178	Ex. 139	0,6 ^a
179	Ex. 140	2,6 ^a
180	Ex. 141	1,1 ^a
181	Ex. 142	198,3 ^a
182	Ex. 143	57,1 ^a
183	Ex. 144	1,0 ^a
184	Ex. 145	3,3 ^a
185	Ex. 146	2,8 ^a
186	Ex. 147	
187	Ex. 148	2,6 ^a
188	Ex. 149	1,9 ^a
189	Ex. 150	2,9 ^a
190	Ex. 151	10,5 ^b
191	Ex. 152	101,7 ^a
192	Ex. 153	0,96 ^a
193	Ex. 154	0,8 ^a

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
194	Ex. 155	17,4 ^a
195	Ex. 156	49,7 ^a
196	Ex. 157	11,5 ^a
197	Ex. 158	29,6 ^a
198	Ex. 159	9,9 ^b
199	Ex. 159	110,7 ^b
200	Ex. 160	269,2 ^b
201	Ex. 161	187,8 ^b
202	Ex. 162	32,3 ^b
203	Ex. 163	79,8 ^b
204	Ex. 164	30,3 ^b
205	Ex. 165	4,9 ^a
206	Ex. 166	40,8 ^b
207	Ex. 167	9,5 ^b
208	Ex. 168	39,9 ^b
209	Ex. 169	813,7 ^b
210	Ex. 170	647,5 ^b
211	Ex. 171	28,5 ^b
212	Ex. 172	32,4 ^b
213	Ex. 172	
214	Ex. 173	30,9 ^a
215	Ex. 174	24,0 ^b
216	Ex. 174	1814,0 ^b
217	Ex. 175	32,3 ^a
218	Ex. 176	161,0 ^a
219	Ex. 177	11,2 ^b
220	Ex. 178	23,2 ^b
221	Ex. 179	4,0 ^b
222	Ex. 180	16,0 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
223	Ex. 181	5,1 ^b
224	Ex. 181	137,9 ^b
225	Ex. 182	20,0 ^a
226	Ex. 183	350,6 ^a
227	Ex 184	12,0 ^a
228	Ex. 185	72,4 ^b
229	Ex. 186	37,8 ^a
230	Ex. 187	321,3 ^b
231	Ex. 188	161,3 ^b
232	Ex. 189	144,7 ^b
233	Ex. 190	144,8 ^b
234	Ex. 191	
235	Ex. 192	368,5 ^b
236	Ex. 193	8,9 ^b
237	Ex. 194	10,6 ^b
238	Ex. 195	42,8 ^b
239	Ex. 196	29,3 ^b
240	Ex. 197	10,0 ^b
241	Ex. 198	9,6 ^b
242	Ex. 198	495,6 ^b
243	Ex. 198	6,5 ^b
244	Ex. 199	3,5 ^b
245	Ex. 199	2,1 ^b
246	Ex. 199	423,4 ^b
247	Ex. 200	55,4 ^b
248	Ex. 201	48,0 ^b
249	Ex. 202	493,0 ^a
250	Ex. 203	2.010,0 ^b
251	Ex. 204	13.500,0 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
252	Ex. 205	
253	Ex. 206	825,3 ^b
254	Ex. 207	20,4 ^b
255	Ex. 208	618,0 ^b
256	Ex. 209	11,6 ^b
257	Ex. 210	7,4 ^b
258	Ex. 211	639,8 ^b
259	Ex. 212	
260	Ex. 213	1.071,0 ^b
261	Ex. 214	2.543,0 ^b
262	Ex. 215	2.226,0 ^b
263	Ex. 216	716,1 ^b
264	Ex. 217	29,2 ^a
265	Ex. 218	634,1 ^b
266	Ex. 219	
267	Ex. 220	
268	Ex. 221	
269	Ex. 221	1000,0 ^b
270	Ex. 222	13.500,0 ^b
271	Ex. 223	10,4 ^b
272	Ex. 224	182,5 ^b
273	Ex. 224	26,1 ^b
274	Ex. 225	8,4 ^b
275	Ex. 226	20,0 ^b
276	Ex. 227	
277	Ex. 228	176,6 ^b
278	Ex. 229	
279	Ex. 230	13,5 ^b
280	Ex. 231	

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
281	Ex. 232	150,8 ^b
282	Ex. 232	1580,0 ^b
283	Ex. 233	265,3 ^b
284	Ex. 234	35,3 ^b
285	Ex. 235	18,2 ^b
286	Ex. 236	44,9 ^b
287	Ex. 237	473,3 ^b
288	Ex. 238	14,8 ^b
289	Ex. 239	36,1 ^b
290	Ex. 240	15,7 ^b
291	Ex. 241	125,7 ^b
292	Ex. 242	1357,0 ^b
293	Ex. 243	91,1 ^b
294	Ex. 244	22780,0 ^b
295	Ex. 244	3156,5 ^b
296	Ex. 245	
297	Ex. 246	17,4 ^b
298	Ex. 247	
299	Ex. 248	
300	Ex. 249	14,8 ^b
301	Ex. 250	138,6 ^b
302	Ex. 251	333,2 ^b
303	Ex. 252	18,1 ^b
304	Ex. 253	4,7 ^b
305	Ex. 254	4,3 ^b
306	Ex. 255	15,2 ^b
307	Ex. 256	5,3 ^b
308	Ex. 257	9,3 ^b
309	Ex. 258	9,2 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
310	Ex. 259	48,9 ^b
311	Ex. 260	7,4 ^b
312	Ex. 261	35,2 ^b
313	Ex. 262	12,3 ^b
314	Ex. 263	11,2 ^b
315	Ex. 264	17,3 ^b
316	Ex. 265	15,6 ^b
317	Ex. 266	17,0 ^b
318	Ex. 267	7,3 ^b
319	Ex. 268	13,7 ^b
320	Ex. 269	
321	Ex. 270	22,2 ^b
322	Ex. 271	5,2 ^b
323	Ex. 272	7,1 ^b
324	Ex. 273	10,3 ^b
325	Ex. 274	14,0 ^b
326	Ex. 275	16,1 ^b
327	Ex. 276	5,4 ^b
328	Ex. 277	12,0 ^b
329	Ex. 278	7,4 ^b
330	Ex. 279	24,0 ^b
331	Ex. 280	30,9 ^b
332	Ex. 281	34,9 ^b
333	Ex. 282	11,6 ^b
334	Ex. 282	1,7 ^b
335	Ex. 282	2,2 ^b
336	Ex. 282	206,9 ^b
337	Ex. 282	262,2 ^b
338	Ex. 283	19,5 ^b

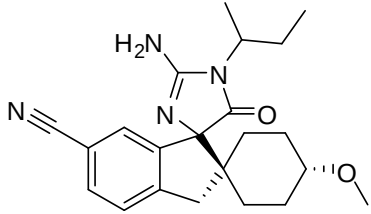
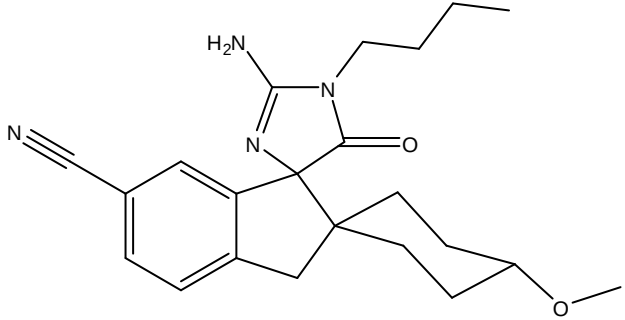
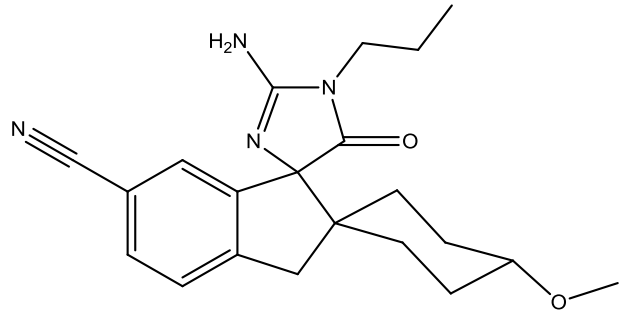
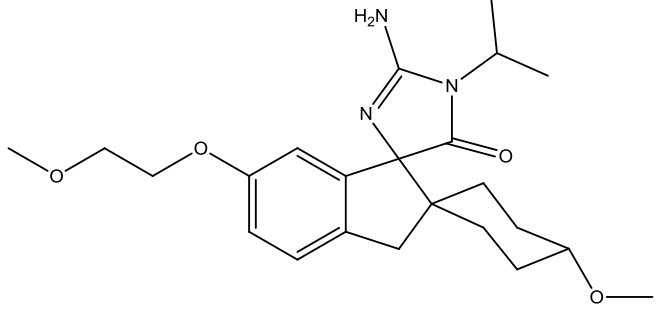
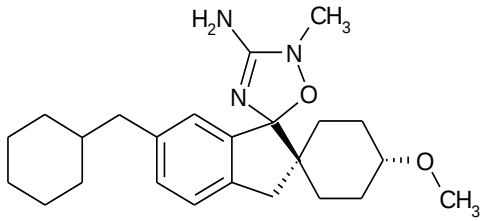
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
339	Ex. 284	22,5 ^b
340	Ex. 285	316,1 ^b
341	Ex. 286	13,5 ^b
342	Ex. 287	37,5 ^b
343	Ex. 288	21970,0 ^b
344	Ex. 289	
345	Ex. 290	61,5 ^b
346	Ex. 291	16 ^b
347	Ex. 292	20,4 ^b
348	Ex. 293	12,6 ^b
349	Ex. 294	16,3 ^b
350	Ex. 295	481,5 ^b
351	Ex. 295	39,8 ^b
352	Ex. 296	22,9 ^b
353	Ex. 297	15,8 ^b
354	Ex. 298	47,7 ^b
355	Ex. 299	62,3 ^b
356	Ex. 300	192,0 ^b
357	Ex. 301	12,5 ^b
358	Ex. 302	
359	Ex. 303	14,1 ^b
360	Ex. 304	97,8 ^b
361	Ex. 304	185,5 ^b
362	Ex. 305	81,1 ^b
363	Ex. 306	17,3 ^b
364	Ex. 307	24,1 ^b
365	Ex. 308	24,3 ^b
366	Ex. 309	
367	Ex. 310	15,8 ^b

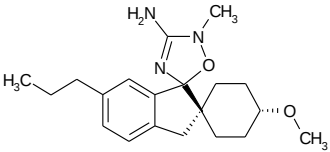
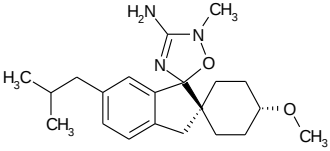
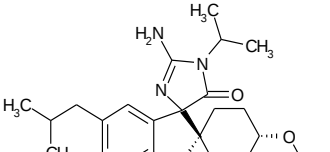
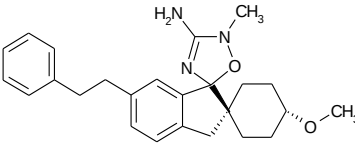
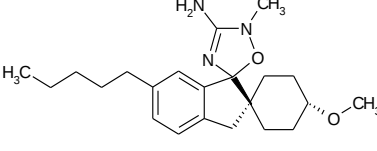
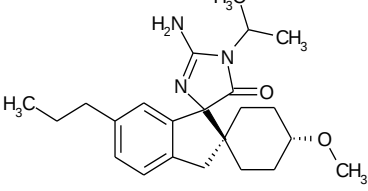
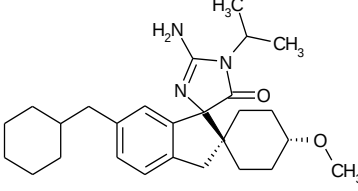
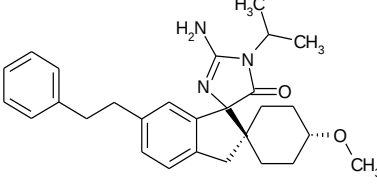
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
368	Ex. 311	24,8 ^b
369	Ex. 312	13,2 ^b
370	Ex. 313	3,5 ^b
371	Ex. 314	24,3 ^b
372	Ex. 315	9,7 ^b
373	Ex. 316	13,5 ^b
374	Ex. 317	28,9 ^b
375	Ex. 318	8,8 ^b
376	Ex. 319	11,3 ^b
377	Ex. 320	16,5 ^b
378	Ex. 321	19,6 ^b
379	Ex. 322	886,8 ^b
380	Ex. 322	415,5 ^b
381	Ex. 323	
382	Ex. 324	29,2 ^b
383	Ex. 325	6,2 ^b
384	Ex. 326	18,1 ^b
385	Ex. 327	7,0 ^b
386	Ex. 328	7,8 ^b
387	Ex. 329	15,5 ^b
388	Ex. 330	15,4 ^b
389	Ex. 331	17,2 ^b
390	Ex. 332	26,1 ^b
391	Ex. 332	566,5 ^b
392	Ex. 333	353,0 ^b
393	Ex. 334	17,0 ^b
394	Ex. 335	1,4 ^a
395	Ex. 336	6,7 ^a
396	Ex. 336	213,0 ^b

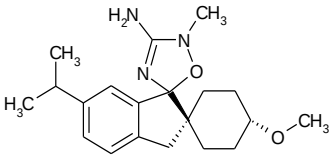
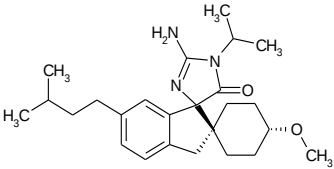
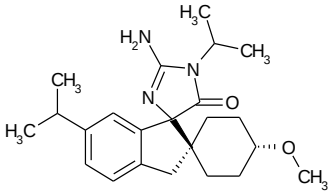
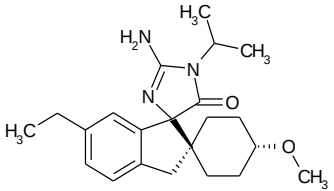
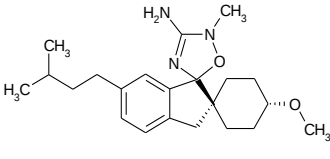
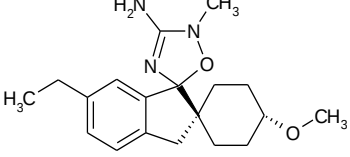
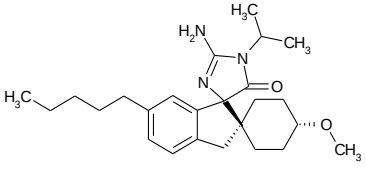
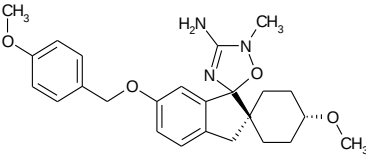
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
397	Ex. 336	3,4 ^b
398	Ex. 337	33,8 ^b
399	Ex. 338	74,6 ^b
400	Ex. 339	43,0 ^b
401	Ex. 340	25,6 ^b
402	Ex. 341	72,5 ^b
403	Ex. 342	
404	Ex. 343	46,8 ^b
405	Ex. 344	11,4 ^b
406	Ex. 344	6,3 ^b
407	Ex. 344	2134,5 ^b
408	Ex. 345	9,7 ^b
409	Ex. 346	19,1 ^b
410	Ex. 347	566 ^b
411	Ex. 348	91,4 ^b
412	Ex. 349	79,3 ^b
413	Ex. 350	48,3 ^b
414	Ex. 351	6,3 ^b
415	Ex. 352	8,1 ^b
416	Ex. 353	16,1 ^b
417	Ex. 354	
418	Ex. 355	8,7 ^b
419	Ex. 356	134,9 ^b
420	Ex. 357	23,1 ^b
421	Ex. 358	14,8 ^b
422	Ex. 359	6,8 ^b
423	Ex. 360	186,2 ^b
424	Ex. 361	53,6 ^b
425	Ex. 362	4,1 ^b

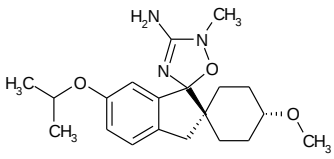
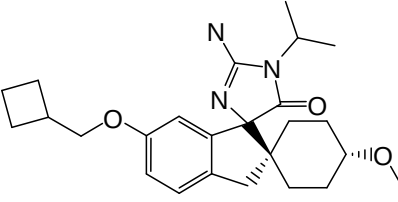
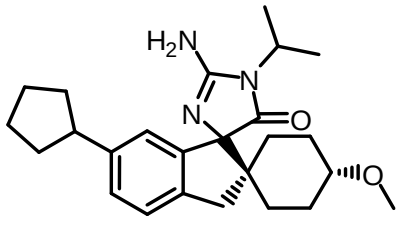
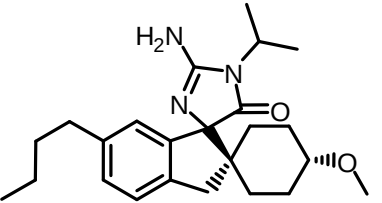
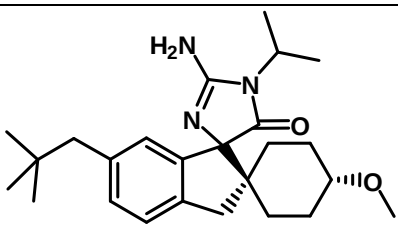
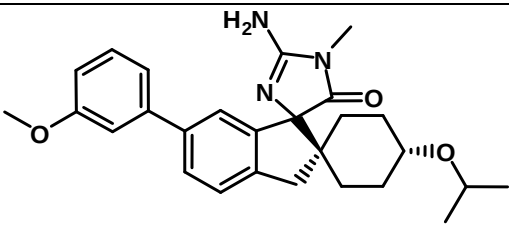
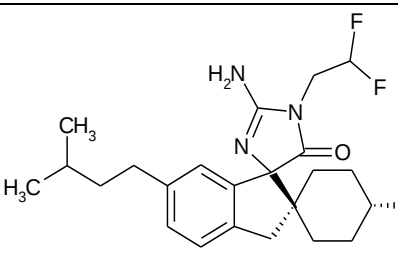
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
426	Ex. 363	7,0 ^b
427	Ex. 364	182,4 ^b
428	Ex. 365	293,2 ^b
429	Ex. 366	1673,5 ^b
430	Ex. 367	
431	Ex. 368	55,8 ^b
432	Ex. 369	80,5 ^b
433	Ex. 370	575,2 ^b
434	Ex. 371	532,7 ^b
435	Ex. 372	2336,0 ^b
436	Ex. 373	2357,0 ^b
437	Ex. 374	
438	Ex. 375	79,1 ^b
439	Ex. 376	30000,0 ^b
440	Ex. 377	730,2 ^b
441	Ex. 378	19460,0 ^b
442	Ex. 379	1166,5 ^b
443	Ex. 380	6230,5 ^b
444	Ex. 380	1446,0 ^b
445	Ex. 381	339,7 ^b
446	Ex. 382	4327,0
447	Ex. 383	13.500,0 ^b
448	Ex. 383	1.949,0 ^b
449	Ex. 384	206,8 ^a
450	Ex. 385	8,4 ^a
451	Ex. 386	58,6 ^a
452	Ex. 387	7,0 ^a
453	Ex. 388	6,2 ^a
454	Ex. 389	128,3 ^a

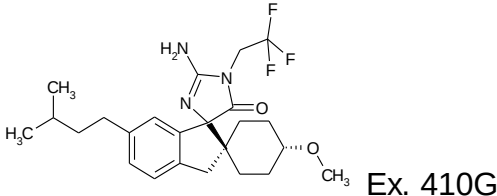
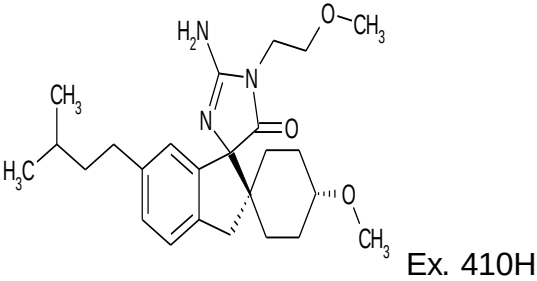
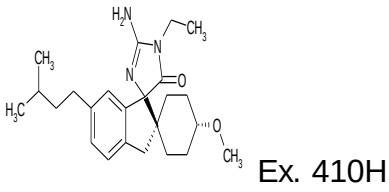
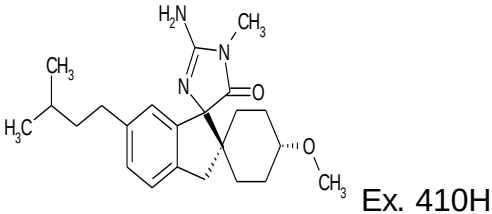
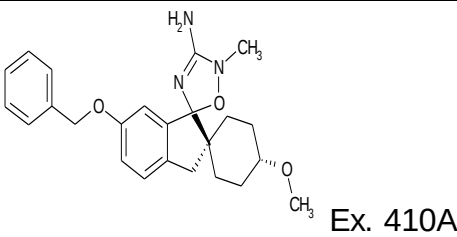
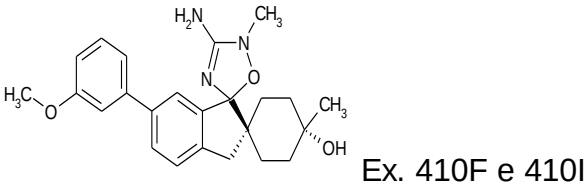
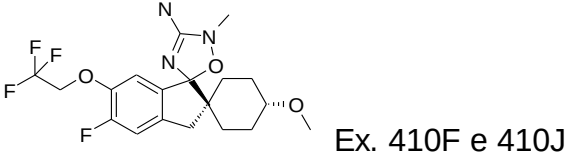
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
455	Ex. 390	2456,1 ^a
456	Ex. 391	877,2 ^a
457	Ex. 391	1351,28 ^a
458	Ex. 392	3702,8 ^a
459	Ex. 393	693,3 ^a
460	Ex. 394	9805,4 ^a
461	Ex. 395	16,7 ^a
462	Ex. 396	1,4 ^a
463	Ex. 397	1,1 ^a
464	Ex. 398	7,9 ^a
465	Ex. 399	1,2 ^a
466	Ex. 400	13,2 ^a
467	Ex. 401	2,8 ^a
468	Ex. 402	16,7 ^a
469	Ex. 403	1519,7 ^a
470	Ex. 404	67,0 ^a
471	Ex. 405	869,5 ^a
472	Ex. 406	13.500,0 ^b
473	Ex. 416	
474	Ex. 407	26,6 ^a
475	Ex. 76	5158,0 ^a
476	Ex. 408	33,1 ^a
477	Ex. 409	693,5 ^a
478	Ex. 409	2,2 ^a
479	Ex. 424	604,1 ^b
480	Ex. 424	4,2 ^b

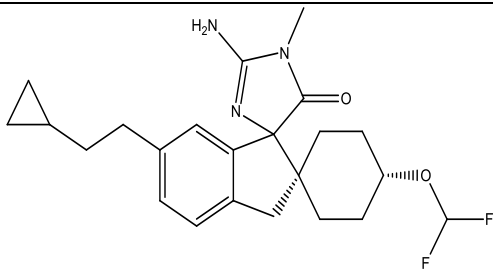
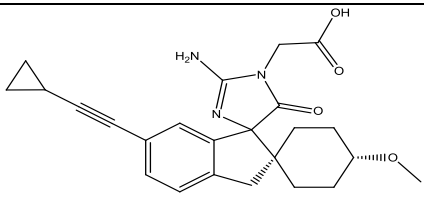
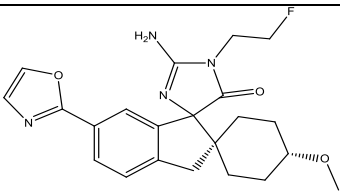
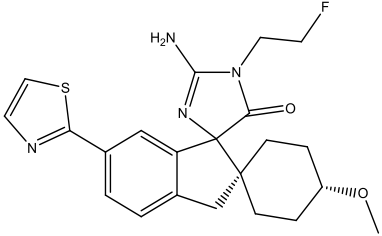
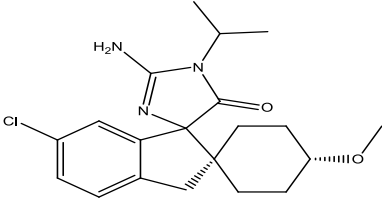
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
481		273,6 ^b
482		42,8 ^b
483	Ex. 417	960,5 ^b
484	Ex, 417	7,2 ^b
485		99,1 ^b
486		87,1 ^b
487	Ex. 423	21,2 ^b
488	 Ex. 410B	76,3 ^b

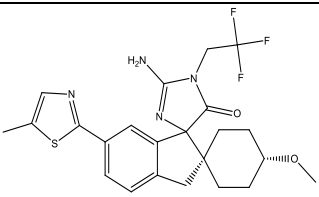
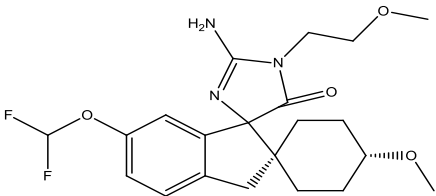
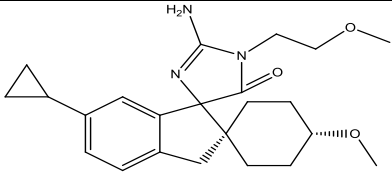
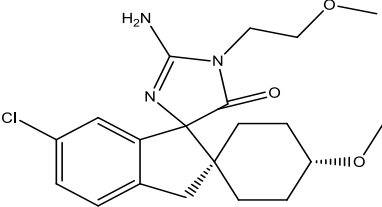
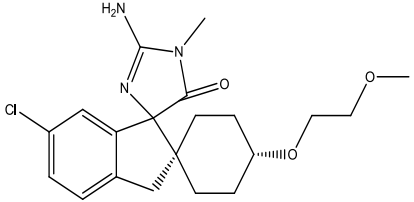
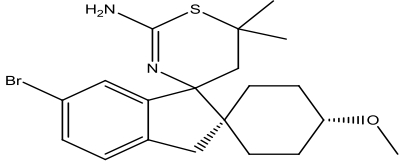
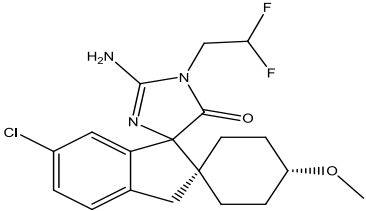
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
489	 Ex. 410B	92,8 ^b
490	 Ex. 410B	72,8 ^b
491	 Ex. 410C	78,2 ^b
492	 Ex. 410F	403 ^b
493	 Ex. 410F	29,8 ^b
494	 Ex. 410G	54,3 ^b
495	 Ex. 410G	44,3 ^b
496	 Ex. 410G	187,8 ^b

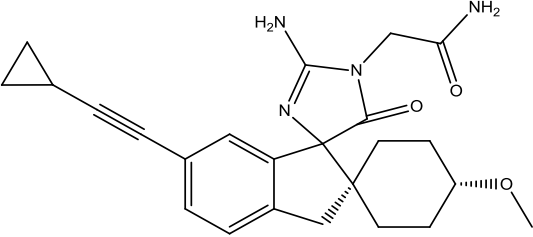
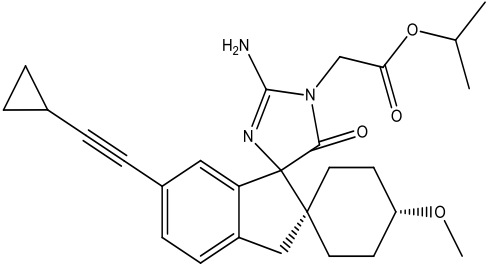
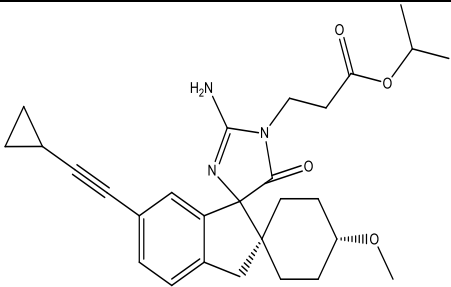
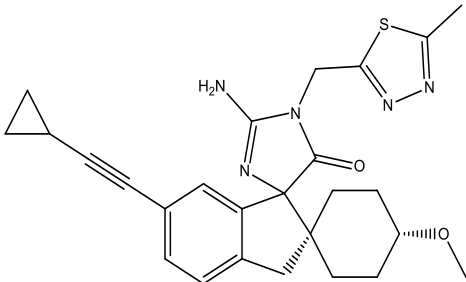
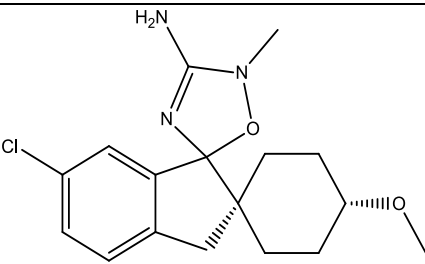
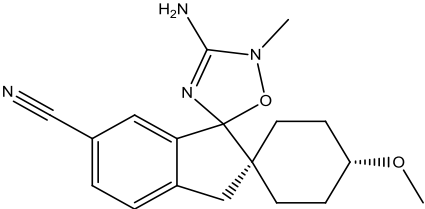
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
497	 Ex. 410F	144,3 ^b
498	 Ex. 410G	27,1 ^b
499	 Ex. 410G	148,9 ^b
500	 Ex. 410G	199,3 ^b
501	 Ex. 410F	15,8 ^b
502	 Ex. 410F	521,1 ^b
503	 Ex. 410G	39 ^b
504	 Ex. 410A	807 ^b

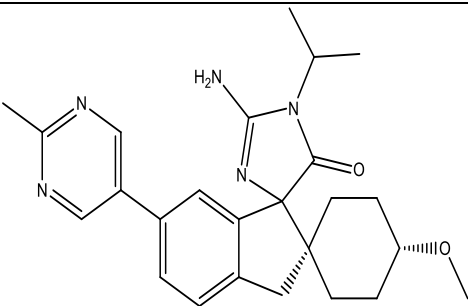
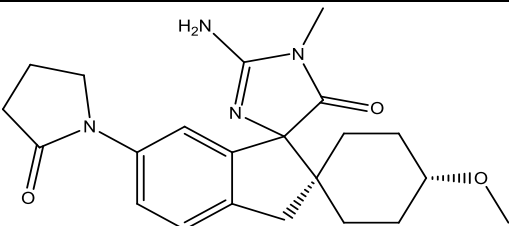
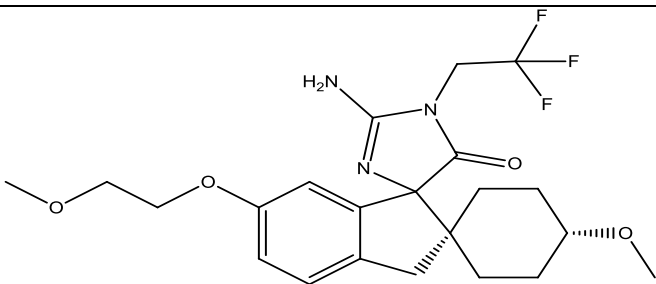
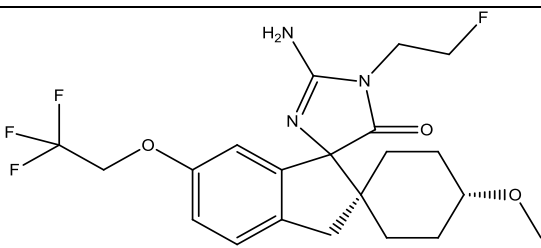
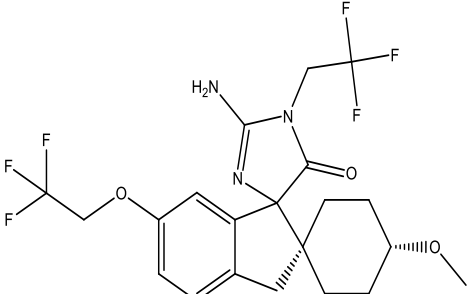
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
505	 <p>Ex. 410D</p>	170,6 ^b
506	 <p>Ex. 410E</p>	34,3 ^b
507	 <p>Ex. 410G</p>	128 ^b
508	 <p>Ex. 410G</p>	48 ^b
509	 <p>Ex. 410G</p>	267 ^b
510	 <p>Ex. 410G</p>	61 ^b
511	 <p>Ex. 410G</p>	9 ^b

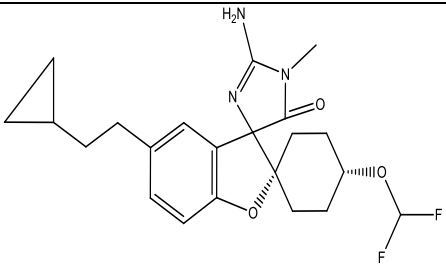
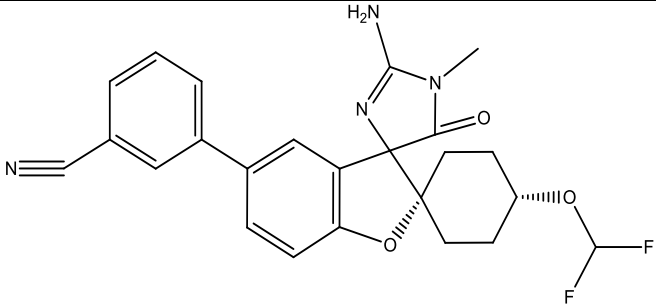
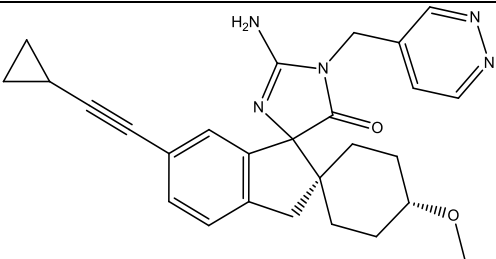
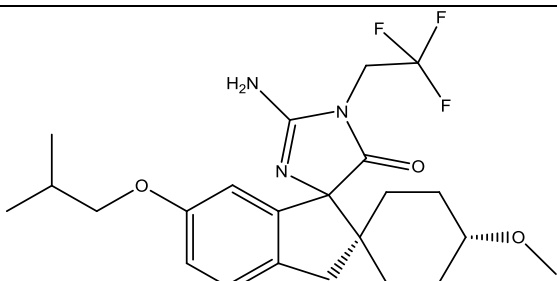
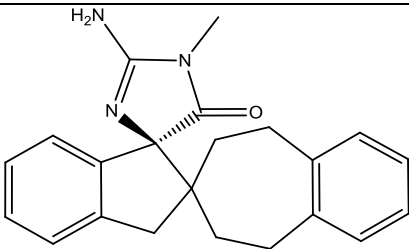
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
512	 <p>Ex. 410G</p>	77 ^b
513	 <p>Ex. 410H</p>	9 ^b
514	 <p>Ex. 410H</p>	8 ^b
515	 <p>Ex. 410H</p>	10 ^b
516	 <p>Ex. 410A</p>	890 ^b
517	 <p>Ex. 410F e 410I</p>	877,1 ^b
518	 <p>Ex. 410F e 410J</p>	53 ^b
519	Ex. 411	

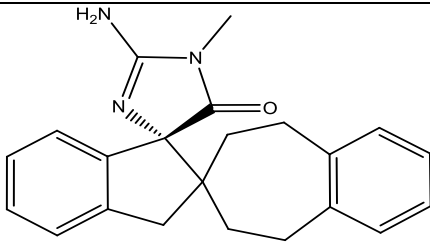
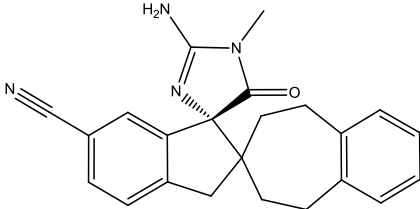
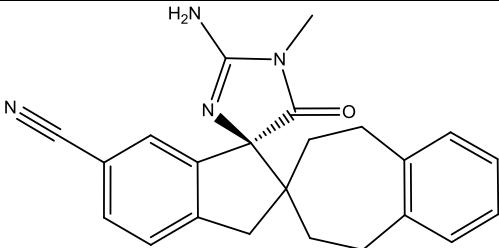
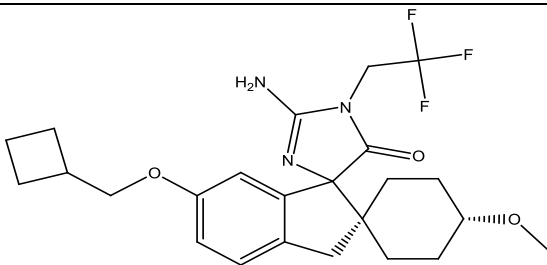
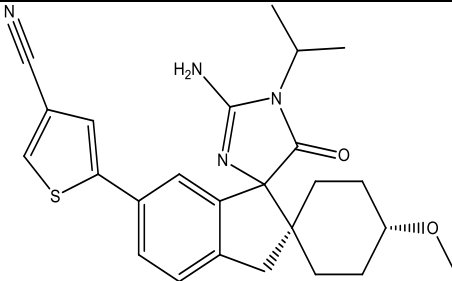
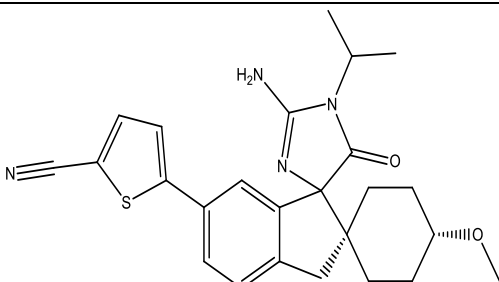
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
520		
521a	Ex. 415	14 ^b
521b	Ex. 416	691 ^b
522	Ex. 420	294 ^b
523	Ex. 420	2,4 ^b
524		5,0 ^b
525	Ex. 431	6,8 ^b
526	Ex. 430	9,0 ^b
527	Ex. 413	16 ^b
528	Ex. 428	10 ^b
529		128 ^b
530		115 ^b
531		169 ^b

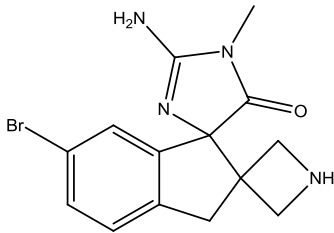
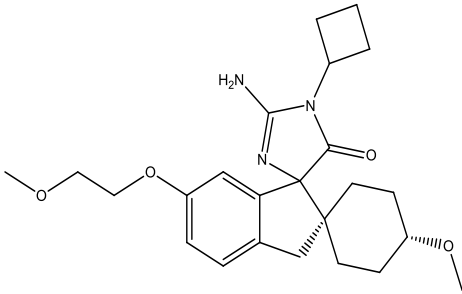
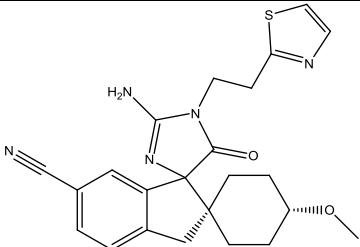
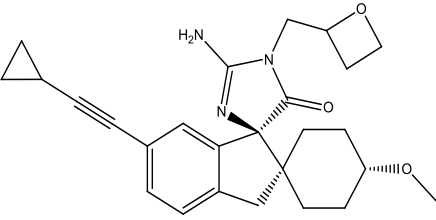
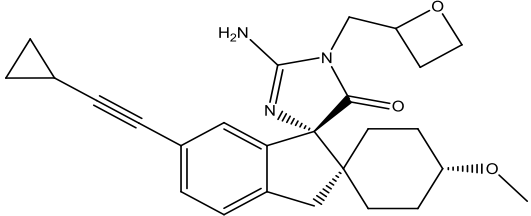
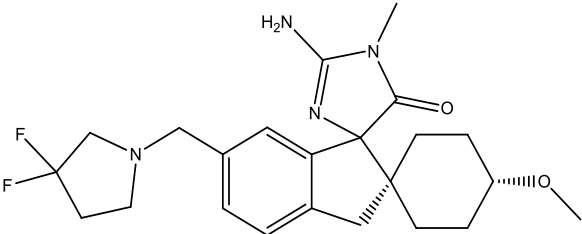
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
532		320 ^b
533	Ex. 414	8,9 ^b
534		128 ^b
535	Ex. 432	40 ^b
536		172 ^b
537		88 ^b
538		614 ^b
539		2440 ^b
540		138 ^b
541	Ex. 427	4,0 ^b

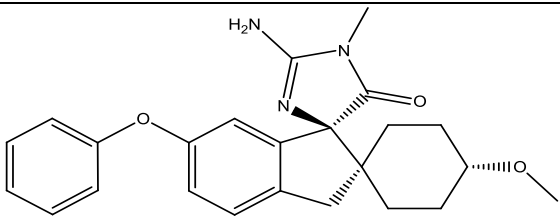
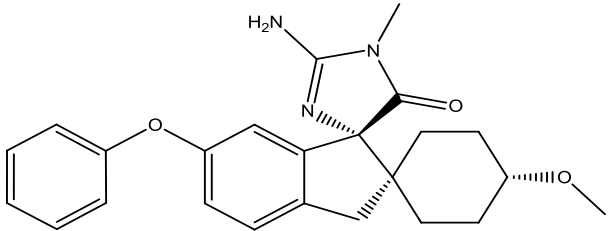
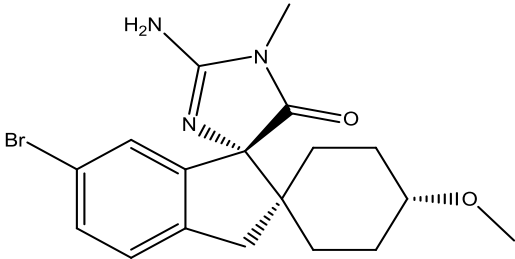
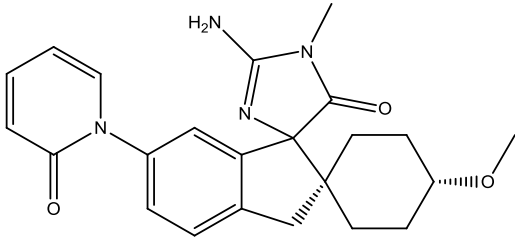
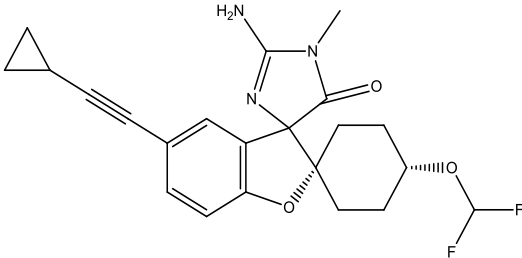
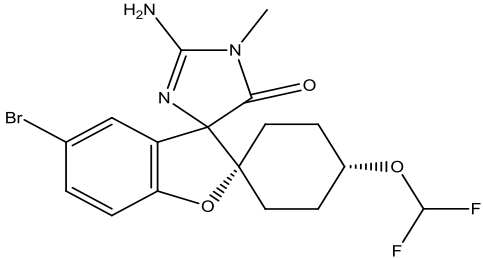
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
542		11 ^b
543		4,5 ^b
544		21 ^b
545		9,4 ^b
546		212 ^b
547		157 ^b

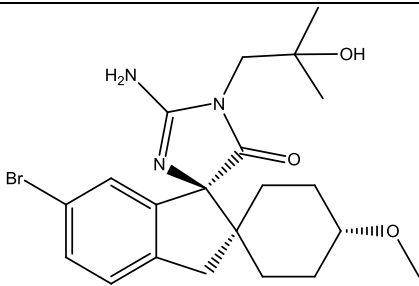
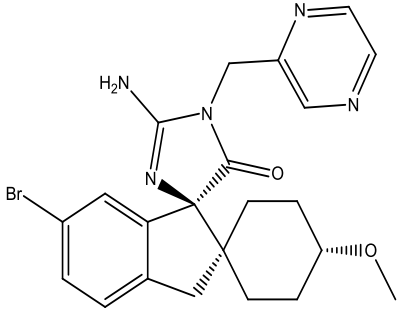
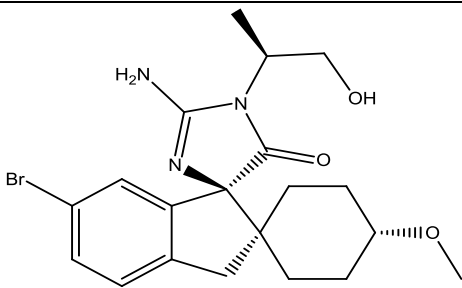
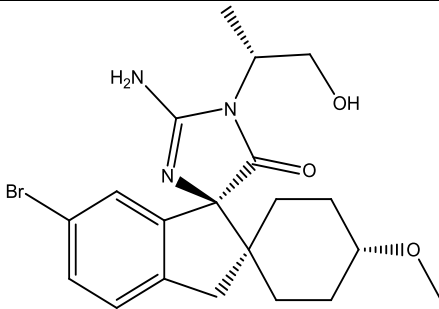
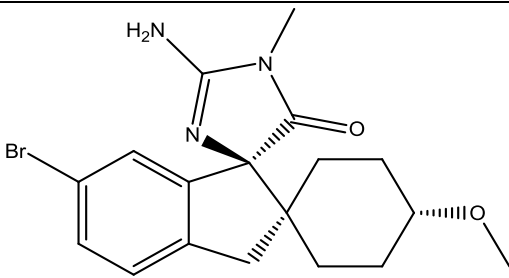
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
548		23 ^b
549		110 ^b
550		77 ^b
551	Ex. 426	12 ^b
552		25 ^b
553		34 ^b
554	Ex. 433	30 ^b

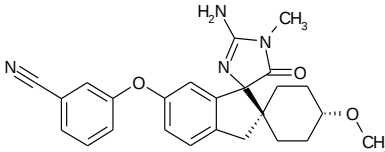
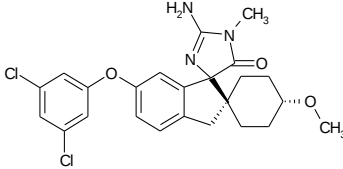
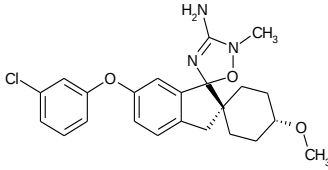
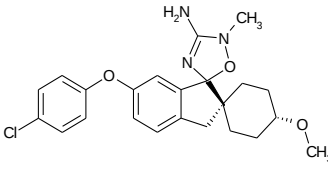
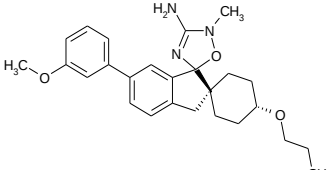
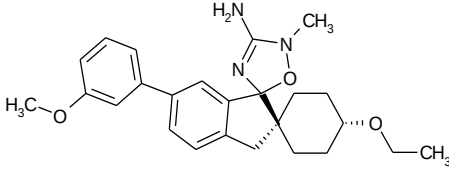
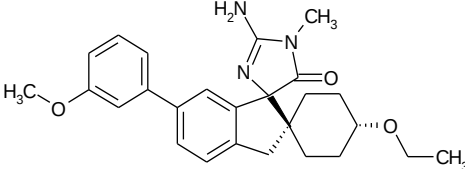
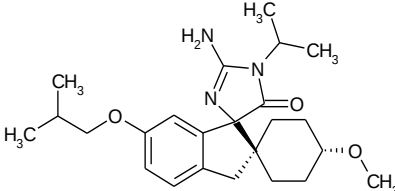
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
555		149,0 ^b
556		176,6 ^b
557	Ex. 422	8 ^b
558		4.079,5 ^b
559	Ex. 419	7 ^b
560	Ex. 419	3.106,0 ^b
561		11,7 ^b
562		8.052,0 ^b

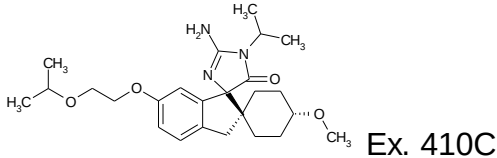
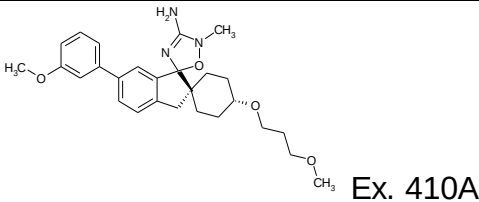
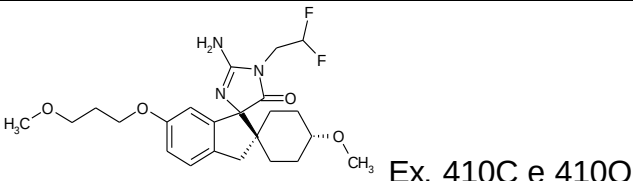
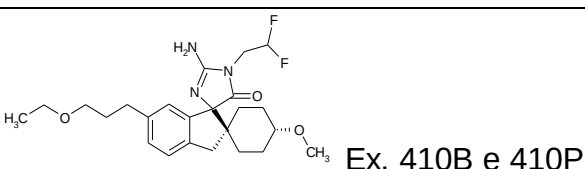
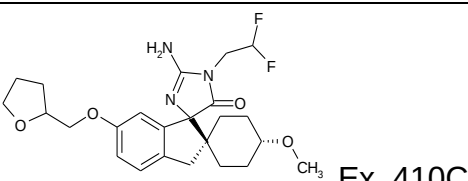
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
563		168,7 ^b
564		60,0 ^b
565		1.452,5 ^b
566		134,2 ^b
567		250,5 ^b
568		546,7 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
569	Ex. 418	13,2 ^b
570		13500 ^b
571		111,7 ^b
572	Ex. 429	7,0 ^b
573		57,9 ^b
574		78,6 ^b
575		
576		108,3 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
577		247,6 ^b
578		3,9 ^b
579		15,9 ^b
580	Ex. 421	6 ^b
581	Ex. 421	181 ^b
582		457,9 ^b
583		267,8 ^b
584		423,8 ^b

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
585		4.226,0 ^b
586		2.119,0 ^b
587		13.500,0 ^b
588		19.370,0 ^b
589		4.509,3 ^b
590	Ex. 425	
591	Ex. 412	

Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
592	 Ex. 410K	7 ^b
593	 Ex. 410K	6 ^b
594	 Ex. 410A	99 ^b
595	 Ex. 410A	105 ^b
596	 Ex. 410A	455 ^b
597	 Ex. 410A	86 ^b
598	 Ex. 410C	15 ^b
599	 Ex. 410N	12 ^b

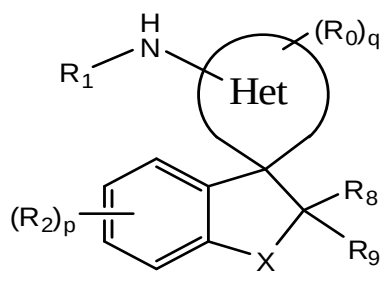
Composto Nº	Estrutura/Ex. Nº	IC ₅₀ (nM)
600		390 ^b
601		293 ^b
602		6,2 ^b
603		102 ^b
604		31 ^b

^a os valores IC₅₀ foram determinados de acordo com os protocolos descritos no exemplo 434A.

^b os valores IC₅₀ foram determinados de acordo com os protocolos descritos no exemplo 435.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

o anel Het é um heterociclo monocíclico de 5 membros contendo um nitrogênio cujo átomo adjacente está ligado ao radical -NH-R₁;

X é —CH₂—, —CH₂CH₂—, ou —O—; ;

cada R₀ é independentemente selecionado de -H, =O, =S, =NR₁₅, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, -CN, -NO₂, halogênio, —OR₅, —NR₆R₇, —S(O)_iR₅, —S(O)_iNR₁₂R₁₃, —NR₁₁S(O)_iR₅, —C(=O)OR₅, —OC(=O)OR₅, —C(=S)OR₅, —O(C=S)R₅, —C(=O)NR₁₂R₁₃, —NR₁₁C(=O)R₅, —C(=S)NR₁₂R₁₃, —NR₁₁C(=S)R₅, —NR₁₁(C=O)OR₅, —O(C=O)NR₁₂R₁₃, —NR₁₁(C=S)OR₅, —O(C=S)NR₁₂R₁₃, —NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, (C=S)NR₁₂R₁₃, —C(=S)R₅, —C(=O)R₅, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₃)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila representado por R₀ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi,

halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila, heteroarila, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -S(O)_iR₅-, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -OR₅, -C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃ e -C(=S)R₅, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R₀ são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₁ é -H, -OH, -(C₁-C₄)alcóxi, (C₁-C₆)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, ou heteroaril(C₁-C₆)alquila; em que cada alquila, arila e heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, -OH, (C₁-C₄)alquila, halo(C₁-C₄)alquila, (C₁-C₃)alcóxi e halo(C₁-C₃)alcóxi;

cada R₂ é independentemente selecionado de a) -H, -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, e -C(=O)R₅; e b) (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉) heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril (C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-

C₆)alquinila, em que cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila representados por R₂ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes nos grupos representados por R₂ são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₅ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada dos alquila, alquenila, alquinila,

cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos grupos representados por R_5 é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, $=O$, $-NR_6C(=NH)NR_6R_7$, $-C(=O)OR_c$, $-OR_c$, $-SR_c$, $-C(=O)NR_6R_7$,

$-C(=O)R_c$, $-S(O)_iR_c$, $-NO_2$, $-CN$, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi e $-NR_6R_7$;

R_c é $-H$, (C_1-C_3) alquila, halo (C_1-C_3) alquila ou (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_3) alquila;

R_6 e R_7 são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) alquila, hidróxi (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_9) heterocicloalquila, (C_3-C_9) heterocicloalquil (C_1-C_6) alquila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, heteroarila, ou heteroaril (C_1-C_6) alquila, todos os quais grupos são opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, (C_1-C_6) alquila, halo (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_3) alcóxi, halo (C_1-C_3) alcóxi e (C_1-C_3) alcóxi (C_1-C_6) alquila;

R_8 e R_9 , juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, em que o anel A opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S e quando o heteroátomo é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com $-H$, (C_1-C_3) alquila ou halo (C_1-C_3) alquila, e quando o heteroátomo é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou di-oxigenado; e Anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-S(O)_iR_5$, $-NR_{11}S(O)_iR_5$, $-S(O)_iNR_{12}R_{13}$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)OR_5$, $-C(=S)OR_5$, $-O(C=S)R_5$, $-C(=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=O)R_5$, $-C(=S)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}C(=S)R_5$, $-NR_{11}(C=O)OR_5$, $-O(C=O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{11}(C=S)OR_5$, -

O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilamino(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₂-C₆)alquinila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, aril(C₂-C₆)alquinila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, e heteroaril(C₂-C₆)alquinila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos substituintes no Anel A são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₁₁ é -H ou (C₁-C₆)alquila, em que (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, (C₁-C₆)alcóxi, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que os grupos (C₁-C₆)alcóxi, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, arila e heteroarila são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₁₂ e R₁₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila,

aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que os grupos (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₃-C₉)heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila são opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

ou R₁₂ e R₁₃, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₆R₇, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₆R₇, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₆R₇, -NR₁₁(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)NR₆R₇, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, em que um anel de 3 a 8 membros opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos adicionais, que são independentemente selecionados de O, N e S, em que quando o heteroátomo adicional é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo adicional é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou di-oxigenado;

R₁₅ é -H ou (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com 1 a 5 -F;

i é 0, 1 ou 2;

p é 1, 2, 3 ou 4; e

q é 1, 2 ou 3,

em que

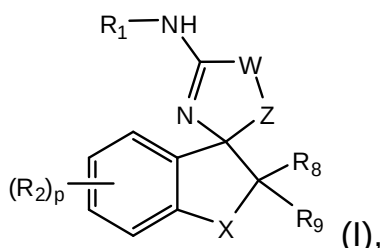
"Ciclo-heteroalquila" ou "heterocicloalquila" significa um radical de anel de 4 a 12 membros saturado ou parcialmente saturado tendo o número especificado de átomos de anel de carbono; a ciclo-heteroalquila ou heterocicloalquila contém 1 a 4 heteroátomos de anel, que podem ser iguais ou diferentes, selecionados de N, O ou S; o anel ciclo-heteroalquila ou heterocicloalquila opcionalmente contém uma ou mais ligação duplas; ele pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, em ponte, ou espiro; o termo "ciclo-heteroalquila" ou "heterocicloalquila" é pretendido incluir todas as possíveis formas isoméricas; quando o heteroátomo é um átomo de nitrogênio de anel conectado a outros átomos de anel apenas por ligações simples, ele pode ser substituído; Substituintes exemplares, a menos que de outro modo indicado, incluem H, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila (preferivelmente, -H, (C1-C6)alquila, halo(C1-C6)alquila ou (C1-C3)alquilcarbonila), cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi, alcóxi, haloalquila, alquila, etc.; Quando o heteroátomo é S, ele pode ser opcionalmente mono- ou dioxigenado (isto é, -S(O)- ou -S(O)2-);

"Arila" significa um sistema de anel hidrocarboneto monocíclico ou policíclico aromático; Sistemas arila incluem, porém limitados a, fenila, naftalenila, fluorenila, indenila, azulenila, e antracenila;

"Heteroarila" significa um radical de anel monocíclico ou policíclico heteroaromático monovalente; Anéis heteroarila monocíclicos são anéis heterocíclicos aromáticos de 5 e 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e incluem, porém não são limitados a furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-

triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol 1-óxido, 1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridina-N-óxido, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, e tetrazol. Anéis heteroarila bicíclicos são sistemas de anel fundidos biciclo[4.4.0] e biciclo[4.3.0] contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e incluem indolizina, indol, isoindol, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, e pteridina; "Alcóxi" significa um radical alquila ligado através de um átomo de ligação de oxigênio. "(C1-C4)-alcóxi" inclui metóxi, etóxi, propóxi e butóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

X é $\text{—CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, ou —O— ;;

W é $\text{—N(R}_{14}\text{)—}$, —S— , —O— ;

Z é —C(=O)— , —C(=S)— , $\text{—C(=NR}_{15}\text{)—}$, —O— , $\text{—N(R}_{18}\text{)—}$ ou $\text{—(CR}_{16}\text{R}_{17})_m\text{—}$, contanto que quando W for —S— ou —O— , Z não seja —O— ;

R₁ é —H , $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ alquila, aril $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ alquila, ou heteroaril $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ alquila;

cada R₂ é independentemente selecionado de a) —H , —halogênio , —CN , —NO_2 , —OR_5 , $\text{—NR}_6\text{R}_7$, $\text{—S(O)}_i\text{R}_5$, —C(=O)OR_5 , $\text{—C(=O)NR}_{12}\text{R}_{13}$, e —C(=O)R_5 ; e b) $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ alquila, $(\text{C}_2\text{—C}_6)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{—C}_6)$ alquinila, $(\text{C}_3\text{—C}_6)$ alquinila, e $(\text{C}_3\text{—C}_6)$ alquinila;

C₈)cicloalquila, arila, heteroarila, fenóxi, e benzilóxi, cada opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila;

R₅ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)cicloeteroalquila, arila, heteroarila ou benzila, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₆ e R₇ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila;

R₈ e R₉, juntamente com o carbono ao qual eles são ligados, formam o anel A, que é um anel monocíclico de 3 a 14 membros, em que o anel A é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila,

(C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila; ou

R₁₁ é -H, ou (C₁-C₆)alquila, em que (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com 1 a 5 átomos de halogênio selecionados independentemente;

R₁₂ e R₁₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila, ou di(C₁-C₃)alquilamino(C₁-C₆)alquila; ou

R₁₂ e R₁₃, juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₆R₇, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₆R₇, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, em que um anel de 3 a 8 membros opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos adicionais, que são independentemente selecionados de O, N e S, em que quando o heteroátomo adicional é nitrogênio, o nitrogênio é substituído com -H, (C₁-C₃)alquila ou halo(C₁-C₃)alquila, e quando o heteroátomo adicional é enxofre, o enxofre é opcionalmente mono ou di-oxigenado;

R₁₄ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, cicloeteroalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-

C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi;

R₁₅ é -H ou (C₁-C₆)alquila;

R₁₆ e R₁₇ são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₃)alquila;

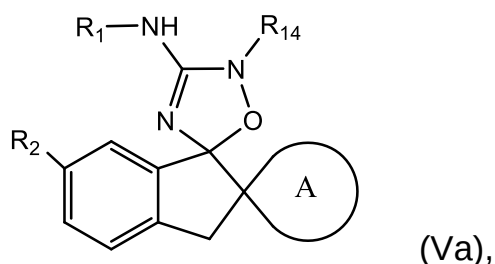
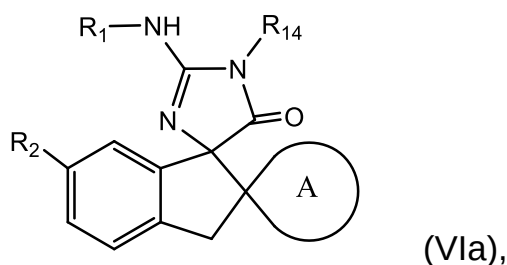
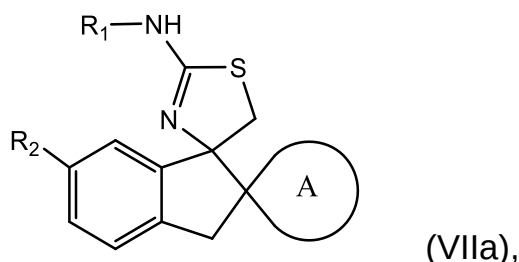
R₁₈ é -H ou (C₁-C₃)alquila;

i é 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2; e

m é 1.

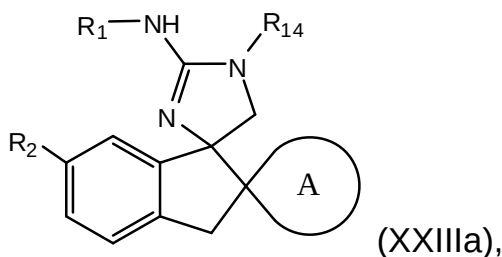
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é representado por qualquer uma das seguintes fórmulas estruturais:



em que R₁₄ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, cicloeteroalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-

C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado por qualquer uma das seguintes fórmulas estruturais:



em que R₁₄ é -H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, cicloeteroalquil(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroaril(C₁-C₆)alquila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila e (C₁-C₃)alcóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

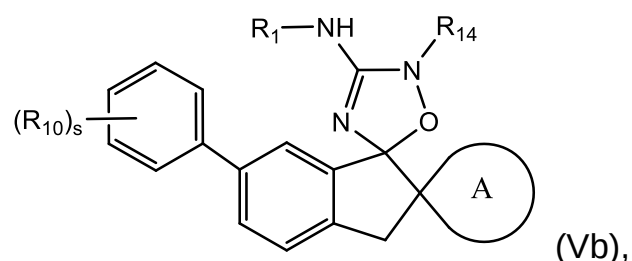
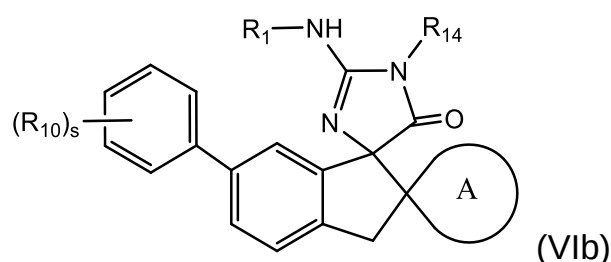
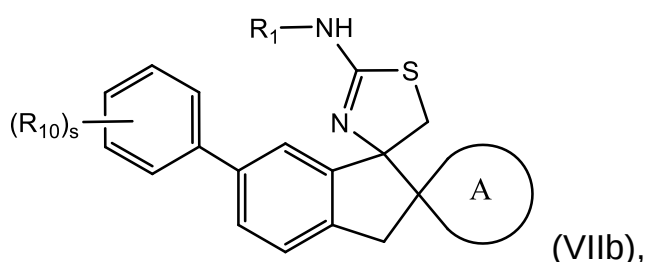
5. Composto, de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo fato de que o anel A é um anel monocíclico de 5 a 7 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que o anel A contém 0 a 2 heteroátomos, que são independentemente selecionados de O, N e S.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o anel A é selecionado do grupo que

consiste em tetraidrofurano, tetraidropirano, ciclopentano, cicloexano, cicloexeno, cicloeptano, oxepano, 1,3-dioxano e piperidina, cada dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e fenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R₂ uma piridinila, tiofenila, pirrolila ou pirimidinila, cada qual opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula estrutural:

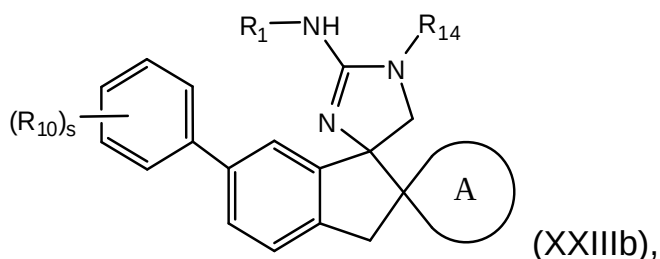


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que R_{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉)heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆) alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos grupos representados por R_{10} são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila; e

s é 0, 1, 2 ou 3.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que R_{10} é independentemente selecionado do grupo

que consiste em -halogênio, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₄-C₈)cicloalquenila, (C₃-C₉) heterocicloalquila, (C₂-C₆)alquenila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilsulfonilaminoalquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, ciano(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃) alquilcarbonilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₃)alquila, arila e heteroarila, em que os grupos cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila nos grupos representados por R₁₀ são cada qual opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila; e

s é 0, 1, 2 ou 3.

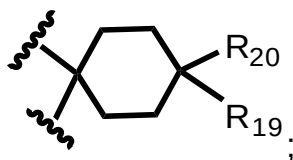
10. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R₁₀ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alquila e halo(C₁-C₆)alcóxi.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R₁₀ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃ e -OCF₃.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R₁ é -H e R₁₄, quando presente, é -Me.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12,

caracterizado pelo fato de que o anel A é representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

R₁₉ e R₂₀ são cada qual independentemente selecionados de -H, halogênio, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, arila, aril(C₁-C₆)alquila, heteroarila e heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que cada dos grupos arila e heteroarila representados por R₁₉ e R₂₀ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₆)alquila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

R₂₀ é -H e R₁₉ é -OH, (C₁-C₃)alcóxi, halo(C₁-C₃)alcóxi ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alcóxi.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é -H; e

R₂ é -H, halogênio, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, (C₄-C₆)cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)heterocicloalquila, (C₅-C₆)heterocicloalqui(C₁-C₃)alquila, em que a heteroarila é selecionada de piridila, piridazinila, piridinonila,

piridazinonila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, pirimidila, indolila, quinolila, quinoxalinila, triazol e tiofenila, a heterocicloalquila é selecionada de oxetanila, tetraidrofurano, tetrapirano, piperidina, pirrolidinila e pirrolidinonila, e cada dos grupos (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃) alquila, (C₄-C₆)cicloalquenila, fenila, fenil(C₁-C₃)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)heterocicloalquila e (C₅-C₆)heterocicloalqui(C₁-C₃)alquila representado por R₂ é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆)alquinila, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₃)alcóxi e halo(C₁-C₃)alcóxi.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que:

R₅ é selecionado do grupo que consiste em -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila,

(C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila, fenila e fenil(C₁-C₃)alquila, em que o grupo fenila nos grupos representados por R₅ é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila e (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila;

R₆ é -H ou (C₁-C₃)alquila;

R₇ é -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila;

R₁₁ é -H ou (C₁-C₃)alquila;

R₁₂ é -H ou (C₁-C₃)alquila; e

R₁₃ é -H, (C₁-C₃)alquila, halo(C₁-C₃)alquila, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₃)alquila ou (C₁-C₃)alcóxi(C₁-C₃)alquila, ou R₁₂ e R₁₃

juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel pirrolidina ou piperidina.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável e um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Uso de uma quantidade eficaz de composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de BACE em um indivíduo em necessidade de tal tratamento e/ou para tratar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo, em que a inibição da atividade ou distúrbio de BACE é selecionado do grupo que consiste em doença de Alzheimer, dano cognitivo, síndrome de Down, HCHWA-D, declínio cognitivo, demência senil, angiopatia amiloide cerebral, demência degenerativa, outros distúrbios neurodegenerativos, e glaucoma.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é doença de Alzheimer.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é glaucoma.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para uso como um ingrediente ativo em um medicamento utilizável para inibir a atividade de BACE em um indivíduo em necessidade de tal tratamento e/ou para tratar um distúrbio mediado por BACE em um indivíduo, em que a inibição da atividade ou distúrbio de BACE é selecionado do grupo que consiste em doença de Alzheimer, dano cognitivo, síndrome de Down, HCHWA-D, declínio cognitivo, demência senil, angiopatia

amiloide cerebral, demência degenerativa, outros distúrbios neurodegenerativos, e glaucoma.