



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

(21) BR 112020008893-5 A2



(22) Data do Depósito: 05/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020

(54) Título: DERIVADOS DE PIRROLOPIRAZINA COMO INIBIDORES DE ALFA V INTEGRINA

(51) Int. Cl.: C07D 487/04; A61P 35/00; A61K 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/11/2017 US 62/582,693.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): GUOHUA ZHAO; JAMES MIGNONE.

(86) Pedido PCT: PCT US2018059157 de 05/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/094319 de 16/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 05/05/2020

(57) Resumo: A invenção refere-se aos compostos de Fórmula I: I que inibem integrinas contendo alfaV, e inclui composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e métodos de tratamento de uma doença, distúrbio, ou condição associada com a desregulação de integrinas contendo alfaV, tais como fibrose patológica, rejeição a transplante, câncer, osteoporose, e distúrbios inflamatórios.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRROLOPIRAZINA COMO INIBIDORES DE ALFA V INTEGRINA**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

[001] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisional Norteamericano número de série 62/582.693 depositado em 7 de novembro de 2017 que é aqui incorporado por referência.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[002] A invenção refere-se aos compostos de pirrolopirazina como Inibidores de α_V integrina, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e a seu uso em terapia, especialmente no tratamento ou profilaxia de doenças, distúrbios, e condições para os quais um inibidor de α_V integrina é indicado em um humano.

[003] Integrinas pertencem a um grande família de proteínas de transmembrana α/β heterodiméricas que estão envolvidas em adesão celular a uma ampla variedade de proteínas de matriz extracelular, interações célula-célula, migração, proliferação, sobrevivência celular, e em manutenção de integridade do tecido (Barczyk *et al. Cell and Tissue Research* **2010**, 339, 269; Srichai, M. B.; Zent, R. em *Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer*, **2010**). Em mamíferos, existem 24 heterodímeros de α/β integrina conhecidos de várias combinações de 18 subunidades alfa e 8 betas. Fator de Crescimento Transformante- β (TGF- β) tem um papel central em direcionamento de vários processos patológicos subjacentes à fibrose, crescimento celular, e doenças autoimunes. Alfa V (α_V) Integrinas, que incluem $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_V\beta_6$, e $\alpha_V\beta_8$, estão envolvidas em uma via crítica que leva à conversão de TGF- β latente em sua forma ativa (Henderson, N. C.; Sheppard, D. *Biochim, Biophys. Acta* **2013**, 1832, 891). Desse modo, antagonismo de tal ativação mediada por α_V integrina de TGF- β latente fornece um método terapêutico viável para interferir em estados pato-

lógicos conduzidos por TGF- β (Sheppard, D. *Eur. Resp. Rev.* **2008**, 17, 157; Goodman, S. L.; Picard, M. *Trends Pharmacol. Sciences* **2012**, 33(7), 405; Hinz, B. *Nature Medicine* **2013**, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, 24(7), 1034). Todas as cinco αV integrinas pertencem a um pequeno subgrupo (8 de 24) de integrinas que reconhecem o motif de Arginina-Glicina-Ácido aspártico (RGD) presente em seus ligantes nativos tais como fibronectina, vitronectina, e Peptídeo Associado à Latêncio (LAP).

[004] A expressão de subtipos de αV integrina varia significativamente. Por exemplo, $\alpha V \beta 6$ é expressa em células epiteliais em níveis muito baixos em tecido saudável, porém é significativamente super regulada durante inflamação e cicatrização de ferimento. $\alpha V \beta 3$ e $\alpha V \beta 5$ são expressas em osteoclastos, músculo liso endotelial, e células de tumor sólido, bem como em periquitos e podócitos, enquanto que $\alpha V \beta 1$ é expressa em fibroblastos ativados e células mesangiais.

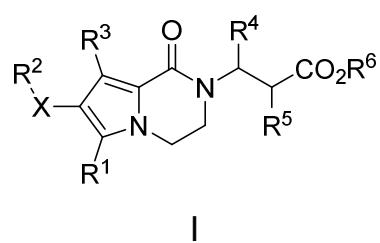
[005] As condições fibróticas comuns que representam as principais necessidades médicas não atendidas são Fibrose Pulmonar Idiopática (IPF), fibrose hepática e renal, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (NAFLD), Esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), bem como esclerose sistêmica. Dois fármacos, pirfenidona e nintedanibe, que age por mecanismos não mediados por integrina, foram recentemente aprovados para tratamento de IPF. A presente invenção se refere a compostos que inibem ou antagonizam a ação de uma ou mais das αV integrinas no tratamento de condições patológicas, tais como fibrose e câncer, mediadas por essas integrinas.

[006] Várias moléculas pequenas seletivas ou não seletivas, peptídicas, e inibidores com base em anticorpo de αV integrinas foram reportados na literatura (Kapp, T. G. et al. *Expert Opin. Ther. Patents* **2013**, 23(10), 1273; O'Day, S. et al. *Brit. J. Cancer* **2011**, 105(3), 346; Pickarski, M. et al. *Oncol. Rep.* **2015**, 33, 2737; Wirth, M. et al. *Eur.*

Urol. **2014**, 897; Henderson, N. C. et al. *Nature Medicine* **2012**, 19(12), 1617; Horan, G. S. et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2008**, 177, 56; Puthawala, K. et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2008**, 177, 82; Reed, N. I. et al. *Sci. Transl. Med.* **2015**, 7(288), 288ra79; Anderson, N. A. et al. WO 2014/154725 A1, WO 2016/046225 A1, WO 2016/046226 A1, WO 2016/046230 A1, WO 2016/046241 A1).

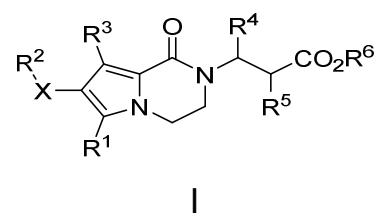
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[007] A invenção refere-se aos compostos de fórmula I:



que inibem integrinas contendo α_V , e inclui composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos de tratamento de uma doença, distúrbio, ou condição associada com a desregulação de integrinas contendo α_V , tais como fibrose patológica, rejeição a transplante, câncer, osteoporose, e distúrbios inflamatórios.

[008] Um aspecto da invenção é um composto de Fórmula I



onde:

X é uma ligação, -O-, -S-, -NR⁷-, alquíleno, alquíleno-óxi, alquilenotio, ou alquíleno-NR⁷-;

R¹ é hidrogênio, halo, ou alquila;

R² é guanidinila, (di-hidroimidazolil)amino, (imidazolil)amino, (tetra-hidropirimidiil)amino, (piridinil)amino, (benzoimidazolil)amino, tetra-hidronaftiridinila, naftiridinila, di-hidropirido-oxazinila, tetra-hidropiridopirazinila, tetra-hidropiridoazepinila, tetra-hidropirido-

oxazepinila, di-hidroimidazoimidazolila, ou tetra-hidroimidazopirimidinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila; ou R^2X tomados em conjunto são di-((tetra-hidronaftiridinil)metil)metila;

R^3 é hidrogênio, halo, ou alquila;

R^4 é hidrogênio ou Ar^1 ;

R^5 é hidrogênio, benziloxicarbonilamino, ou Ar^1SO_2NH ;

R^6 é hidrogênio ou alquila;

R^7 é hidrogênio ou alquila; e

Ar^1 é fenila, naftila, di-hidrobenzofuranila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, ou quinoxalinila, e é substituído por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[009] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde X é uma ligação de alquíleno; R^1 é hidrogênio ou halo; R^2 é guanidinila, (di-hidroimidazolil)amino, (imidazolil)amino, (tetra-hidropirimidiil)amino, (piridinil)amino, (benzoimidazolil)amino, tetra-hidronaftiridinila, naftiridinila, di-hidropirido-oxazinila, tetra-hidropiridopirazinila, tetra-hidropiridoazepinila, tetra-hidropirido-oxazepinila, di-hidroimidazoimidazolila, ou tetra-hidroimidazopirimidinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila; R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou Ar^1 ; R^5 é hidrogênio, benziloxicarbonilamino, ou Ar^1SO_2NH ; R^6 é hidrogênio ou alquila; R^7 é hidrogênio ou alquila; e Ar^1 é fenila, naftila, di-hidrobenzofuranila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, ou quinoxalinila, e é substituído por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0010] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I on-

de X é uma ligação de alquíleno.

[0011] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R¹ é hidrogênio ou halo.

[0012] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R² é (piridinil)amino, tetra-hidronaftiridinila, ou naftiridinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila.

[0013] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R³ é hidrogênio.

[0014] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R⁴ é Ar¹ e R⁵ é hidrogênio.

[0015] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R⁴ é hidrogênio e R⁵ é benziloxicarbonilamino ou Ar¹SO₂NH.

[0016] Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde Ar¹ é fenila, piridinila, ou pirimidinila, e é substituído por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi.

[0017] Para um composto de fórmula I, o escopo de qualquer caso de um substituinte variável, incluindo X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e Ar¹ pode ser usado independentemente do escopo de qualquer outro caso de um substituinte variável. Como tal, a invenção inclui combinações dos diferentes aspectos.

[0018] A menos que de outro modo especificado, estes termos têm os seguintes significados. "Alquila" significa um grupo alquila linear ou ramificado composto de 1 a 6 carbonos. "Alquenila" significa um grupo alquila linear ou ramificado composto de 2 a 6 carbonos com pelo menos uma ligação dupla. "Alquinila" significa um grupo alquila linear ou ramificado composto de 2 a 6 carbonos com pelo menos uma ligação tripla. "Cicloalquila" significa um sistema de anel monocíclico composto de 3 a 7 carbonos. Termos com uma porção hidrocarboneto (por exemplo, alcóxi) incluemisômeros lineares e ramificados para a porção

hidrocarboneto. "Halo" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo. "Haloalquila" e "haloalcóxi" incluem todos os isômeros halogenados de monohalo a perhalo. "Arila" significa um grupo hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico tendo 6 a 12 átomos de carbono, ou um sistema de anel fundido bicíclico em que um ou ambos os anéis são aromáticos. Sistemas de anel fundido bicíclico consistem em um grupo fenila fundido a um anel carbocíclico aromático ou não aromátrico de quatro a sete membros. Exemplos representativos de grupos arila incluem, porém não estão limitados a fenila, indanila, indenila, naftila, e tetrahidronaftila. "Heteroarila" significa um sistema de anel aromático monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 8 a 11 membros com 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Onde uma localização de ficação de ligação não é especificada, a ligação pode ser fixada em qualquer localização apropriada como entendido pelos práticos na técnica. Combinações de substituintes e padrões de ligação são apenas aqueles que resultam em compostos estáveis como entendido pelos práticos na técnica. Termos parentéticos e multiparentéticos são destinados a clarificar as relações de ligação para aqueles versados na técnica. Por exemplo, um termo tal como ((R)alquil) significa um substituinte alquila também substituído pelo substituinte R.

[0019] A invenção inclui todas as formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos. Sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles nos quais os contraíon não contribuem significativamente para a atividade fisiológica ou toxicidade dos compostos e como tal funcionam como equivalentes farmacológicos. Estes sais podem ser feitos de acordo com técnicas orgânicas comuns empregando reagentes comercialmente disponíveis. Algumas formas de sal aniônicas incluem acetato, acistrato, besilato, brometo, cloreto, citrato, fumarato, glucuronato, bromidrato, cloridrato, iodato, iodeto, lactato, maleato, mesi-

lato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartarato, tosilato, e xinofoato. Algumas formas de sal catiônicas incluem amônio, alumínio, benzatina, bismuto, cálcio, colina, dietilamina, dietanolamina, lítio, magnésio, meglumina, 4-fenilciclo-hexilamina, piperazina, potássio, sódio, trometamina, e zinco.

[0020] Alguns dos compostos da invenção podem existir em formas éstereoisoméricas. A invenção inclui todas as formas éstereoisoméricas dos compostos incluindo enantiômeros e diastereômeros. Métodos de preparação e separação de éstereoisômeros são conhecidos na técnica. A invenção inclui todas as formas tautoméricas dos compostos. A invenção inclui atropisômeros e isômeros rotacionais.

[0021] A invenção inclui todos os isótopos de átomos de ocorrência nos compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, porém diferentes números de massa. A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem deuterio e tritio. Isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C . Compostos isotopicamente marcados podem geralmente ser preparados técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos àqueles aqui descritos, usando um reagente isotopicamente marcado apropriado em lugar do reagente não marcado de outro modo empregado. Tais compostos podem ter uma variedade de usos potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação de atividade biológica. No caso de isótopos estáveis, tais compostos podem ter o potencial de favoravelmente modificar as propriedades biológicas, farmacológicas, ou farmacocinéticas.

MÉTODOS SINTÉTICOS

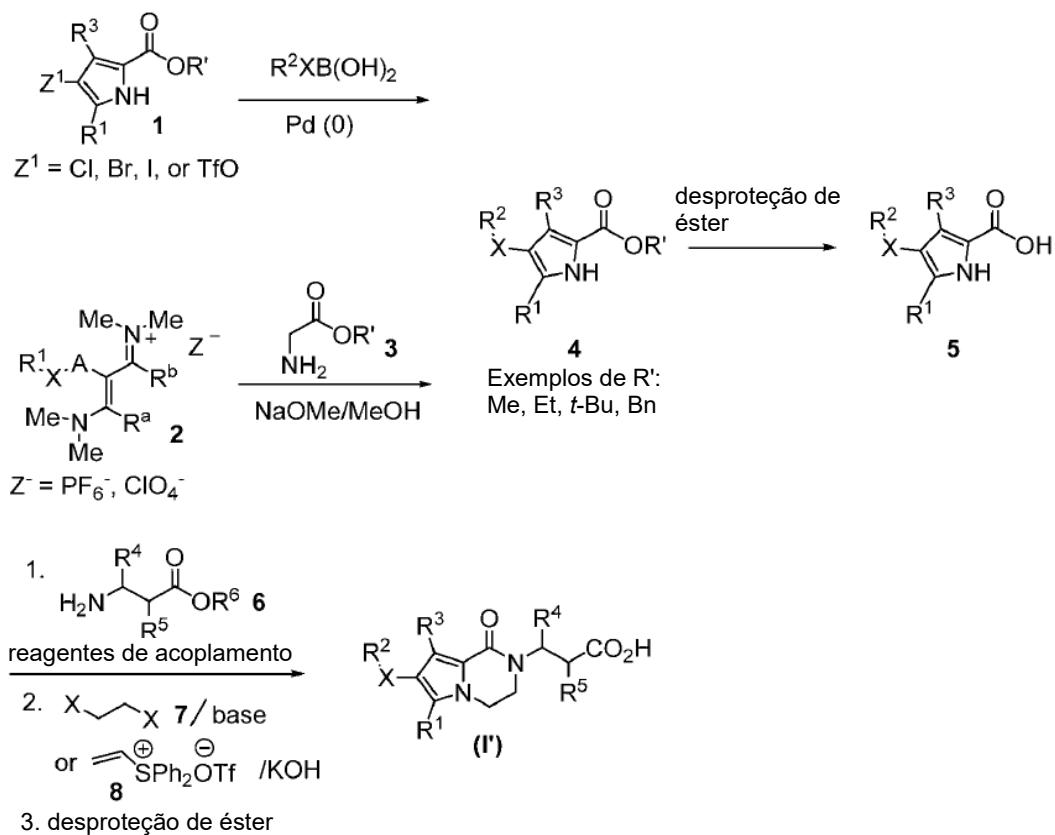
[0022] Os compostos desta invenção podem ser preparados por vários métodos conhecidos na técnica incluindo aqueles dos esquemas a seguir e na seção de formas de realização específicas. A numeração de estrutura e numeração variável mostradas nos esquemas

sintéticos são distintas de, e não devem ser confundidos com a numeração de estrutura ou variáveis nas reivindicações ou no restante do relatório descritivo. As variáveis nos esquemas destinam-se apenas a ilustrar como preparer alguns dos compostos desta invenção.

[0023] Análogos de pirrolona de Fórmula (I') podem ser preparados de acordo com as rotinas gerais mostradas nos Esquemas 1 a 4. Dependendo da molécula particular de Fórmula (I') que está sendo preparada, R¹, R²-X-, R³, R⁴, e R⁵ podem ou ser totalmente instalada antes de, ou elaborada após a montagem da estrutura núcleo de dihidropirrololpirazinona de Fórmula (I'). Como mostrado no Esquema 1, éster de pirrol **4** pode ser sintetizado de éster de pirrol **1** por meio da reação Suzuki ou reação Stille como descrito em *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 427 (Handy, *et al.*). Alternativamente éster de pirrol **4** pode ser preparado ou do correspondente 1*H*-pirrol-2-carboxilato de metila por transformações sintéticas conhecidas por aqueles versados na técnica ou por meio de ciclização de sal de vinamidínio **2** e éster de glicina **4** usando os procedimentos de Gupton *et al.* (*J. Org. Chem.* 1990, 55, 4735). Sal de vinamidínio **2** é ou comercialmente disponível ou pode ser sintetizado usando os procedimentos de Davies *et al.* (*J. Org. Chem.* 2001, 66, 251; sais de hexafluorofosfato) ou os procedimentos de Arnold *et al.* (*Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973, 38, 2633; sais de perclorato). Ácido pirrol carboxílico **5** pode ser sintetizado pela saponificação de éster de pirrol **4** com uma base tal como NaOH, KOH ou LiOH, em um solvente tal como EtOH ou MeOH, seguido pela acidificação com um ácido tal como HCl ou H₂SO₄. Compostos de Fórmula (I'), quando R⁶ = H, podem ser obtidos pela formação de ligação de amida entre éster de amino **6** com ácido pirrol carboxílico **5** usando um dos vários procedimentos conducentes à formação de amida conhecidos por aqueles versados na técnica, a dialquilação com compostos de Fórmula **7**, que são comercialmente disponí-

veis ou podem ser preparados usando os procedimentos facilmente conhecidos por aqueles versados na técnica, na presença de uma base tal como NaH, KOtBu, Et₃N, iPr₂NEt, NaOH/ Bu₄NBr etc., onde X = halogênio, OTs, OMs, e a subsequente desproteção do éster carboxílico resultante. Alternativamente o produto de dialquilação pode ser sintetizado pela reação da resultante amida de éster de amino **6** e ácido pirrol carboxílico **5** com triflato de difenil vinil sulfônio (**8**) na presença de KOH (An et al. *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 1869). Amino ésteres **6** podem ser preparados usando os métodos conhecidos na literatura (por exemplo, Hutchinson, J. H. et al. *J. Med Chem.* **2003**, *46*, 4790; Henderson, N. C. et al. *Nature Medicine* **2013**, *19*, 1617).

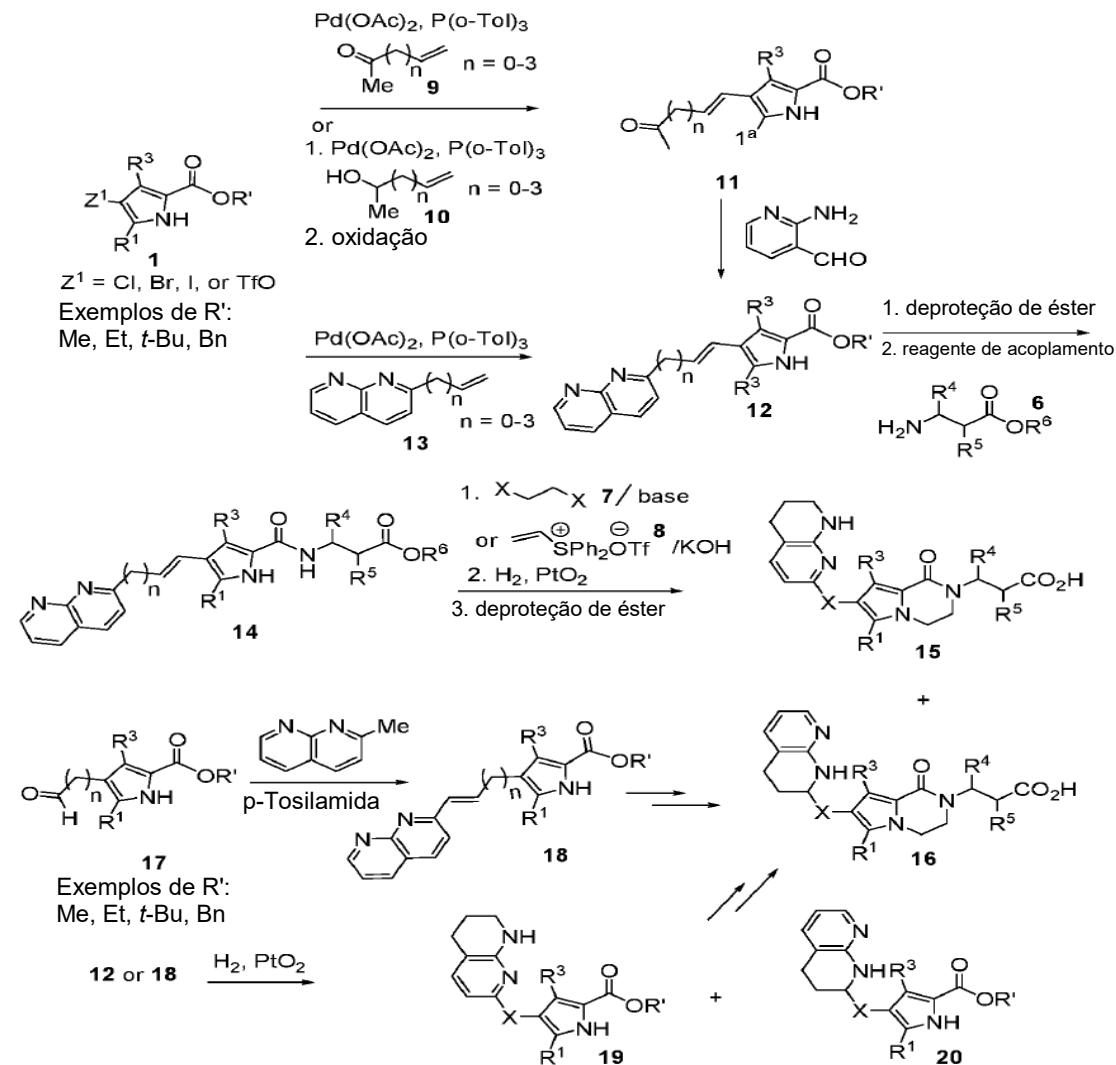
Esquema 1: Esquema geral para a preparação de compostos de Fórmula (I') (R⁶ = H)



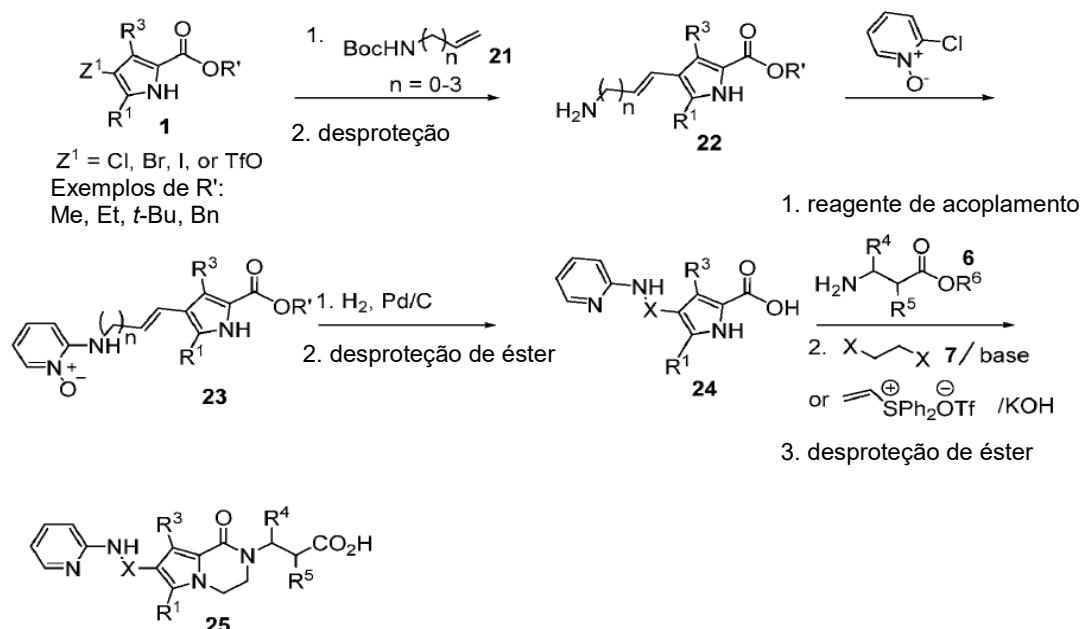
[0024] Síntese de compostos de Fórmula (I') (R⁶ = H; Fórmulas **15**, e **16**) que contêm tetra-hidronaftiridinas como um mimético de arginina é ilustrada no Esquema 2. Éster de pirrol **4** pode ser convertido em éster

ter de cetona **11** por acoplamento com a) cetona alceno **9** ou b) hidroxilalquil alceno **10** sob condições de acoplamento Heck padrão (Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815–2831) e subsequente oxidação do álcool resultante. Naftiridina éster **12** pode ser formada pela condensação de cetona éster **11** com 2-amino-3-formilpiridina sob condições Friedländer (Jose Marco-Contelles; Elena Perez-Mayoral; Abdelouahid Samadi; Maria do Carmo Carreiras; Elena Soriano (2009). "Recent Advances in the Friedlander Reaction". *Chemical Reviews*. **109** (6): 2652–2671). Naftiridina amida **14** pode ser obtida por acoplamento do ácido carboxílico resultante da desproteção de naftiridina éster **12** com éster de amino **6** usando um dos vários procedimentos de formação de amida conhecidos por aqueles versados na técnica. Ácidos de tetra-hidronaftiridina **15** (maior) e **16** (menor) podem ser sintetizados pela dialquilação com Naftiridina amida **14** na presença de uma base tal como NaH, KO*t*Bu, Et₃N, *i*Pr₂NEt, NaOH/ Bu₄NBr etc., onde X = halogênio, OTs, OMs, ou alternativamente a reação de Naftiridina amida **14** com triflato de difenil vinil sulfônio (**8**) na presença de KOH, a redução seletiva de anel do anel de naftiridina na presença de um catalisador tal como PtO₂ e uma subsequente desproteção do éster carboxílico resultante. Ácidos de tetra-hidronaftiridina **15** e **16** podem também ser preparados pela condensação de éster de aldeído **17** com um material de partida tendo um anel naftiridina pré-formado, tal como metil naftiridina, na presença de sulfonamida, tal como *p*-tosilamida (Yizhe Yan; Kun Xu; Yang Fang; e Zhiyong Wang. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6849–6855), e subsequentemente empregando o método similar àquele usado para a conversão de **12** a **15** e **16**. Alternativamente, **15** e **16** podem ser sintetizados pela redução seletiva de anel de **12** ou **18** para fornecer éster de tetra-hidronaftiridina **19** (maior) e **20** (menor) seguido pelas transformações similares àquelas usadas para a conversão de **12** a **15** e **16**.

Esquema 2: Esquema Geral para a preparação de compostos de Fórmula (I') ($R^6 = H$); Fórmula 15 e 16) com tetra-hidronaftiridina como um mimético de Arginina (R^1)

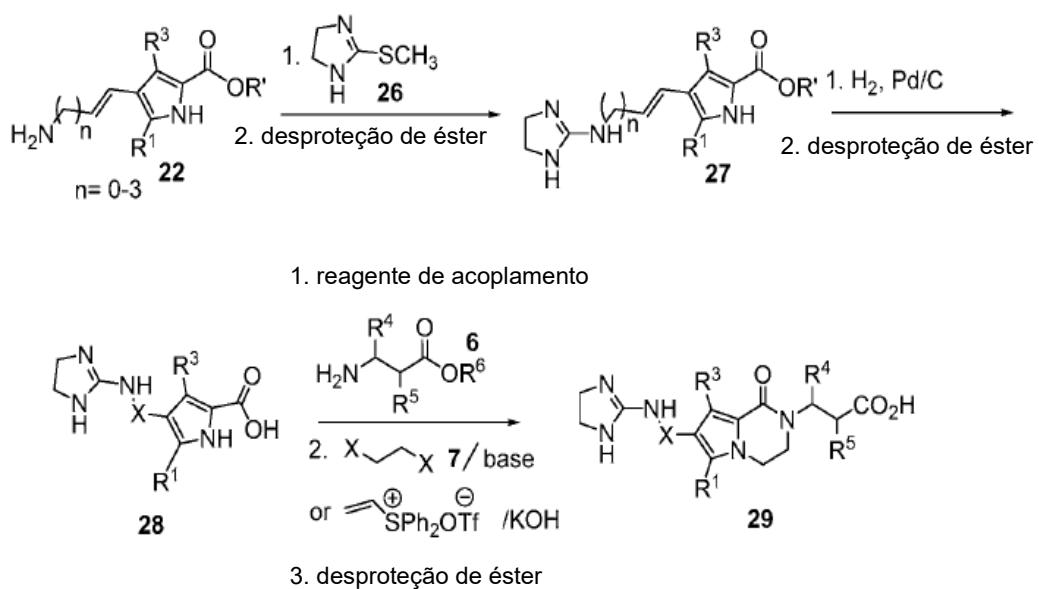


Esquema 3: Exemplo da síntese de compostos de Fórmula (I') ($R^6 = H$; Fórmula 25) com 2-aminopiridina como um mimético de Arginina (R^1):



[0025] O Esquema 3 descreve um exemplo da síntese de compostos de Fórmula (I') ($R^6 = H$; Fórmula 25) com 2-aminopiridina como um mimético de Arginina. Éster de amino 22 pode ser preparado de éster de pirrol 1 por acoplamento com amino alceno protegido 21 sob condições de reação Heck e subsequente desproteção. N-óxido 23 pode ser formado pela substituição nucleofílica de óxido de 2-cloropiridina com éster de amino 22. Ácido de aminopiridina 24 pode ser preparado pela redução de N-óxido 23 na presença de Pd/C seguida pela desproteção de éster. Ácido de aminopiridina 25 pode ser obtido de éster de amino 6 e ácido de aminopiridina 24 empregando o método similar àquele usado para a conversão de 5 para compostos de Fórmula (I') no Esquema 1.

Esquema 4: Exemplo da síntese de compostos de Fórmula (I') ($R^6 = H$; Fórmula 29) com 2-aminodi-hidroimidazol como um mimético de Arginina (R^1):



[0026] Um exemplo da síntese de compostos de Fórmula (I') ($R^6 = H$; Fórmula **29**) com 2-aminodi-hidroimidazol como um mimético de arginina é delineado no Esquema 4. Éster de aminodi-hidroimidazol **27** pode ser preparado pela reação de éster de amino **22**, descrito anteriormente, com um eletrófilo adequado tal como 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol seguida pela desproteção de éster. Ácido de aminodi-hidroimidazol **28** pode ser preparado pela redução da ligação dupla de éster de aminodi-hidroimidazol **27** na presença de Pd/C seguida pela desproteção de éster. Ácido de aminopiridina **29** pode ser obtido de éster de amino **6** e ácido de aminodi-hidroimidazol **28** utilizando o método similar àquele usado para conversão de **5** em compostos de Fórmula (I') no Esquema 1.

MÉTODOS BIOLÓGICOS

[0027] Todos os ensaios de ligação usados na tecnologia de HTRF (fluorescência resolvida com o tempo homogênea) de Cisbio International, portanto, todos os ensaios são descritos como ensaios de ligação de HTRF. Os resultados do ensaio para os Exemplos são listados na Tabela 1, exemplificados pela $\alpha V\beta 6$ (?). Os ensaios de ligação por HTRF são estabelecidos para as seguintes integrinas: $\alpha V\beta 6$ humana, $\alpha V\beta 1$ humana, $\alpha V\beta 3$ humana, $\alpha V\beta 5$ humana, e $\alpha V\beta 8$ humana.

Todos os ensaios usaram o seguinte tampão de ensaio: Tris a 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ a 1 mM, MnCl₂ a 1 mM, 0,01% de Tween 20, e 0,01% de BSA. Alternativamente, um ensaio com base em SPA foi usado para avaliação de ligação ao receptor.

[0028] O seguinte descreve os componentes e um procedimento representativo para o ensaio de ligação por HTRF de $\alpha V\beta 6$ humana: Integrina $\alpha V\beta 6$ humana recombinante (R & D systems, 3817-AV) foi biotinilada. Integrina $\alpha V\beta 6$ humana biotinilada foi adicionada ao vaso de ensaio em uma concentração final de 1,25 nM. Fibronectina conjugada a FITC (Citoqueleto, FNR02) foi em seguida adicionada na concentração final de 5 nM. A mistura foi centrifugada a 600 rpm durante três minutos usando uma centrífuga Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3 e em seguida incubada em temperatura ambiente durante uma hora. Esteptavidina Terbium (Cisbio international 610STLB) foi em seguida adicionada na concentração final de 0,625 nM. A mistura resultante foi centrifugada a 600 rpm durante três minutos usando uma centrífuga durante três minutos usando uma centrífuga Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3 e em seguida incubada em temperatura ambiente durante a noite no escuro antes de ler os sinais de HTRF.

[0029] O ensaio com base em SPA foi realizado de acordo com o protocolo e procedimentos similares àqueles descritos na referência a seguir com as modificações apropriadas para agentes e ligantes que são facilmente entendidas por alguém versado na técnica: Pachter JA, Zhang R, Mayer-Ezell R., "Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured $\alpha V\beta 1$ integrin" *Anal Biochem*. **1995** Sep 1;230(1):101-7.

Tabela 1

Exemplo No.	$\alpha V\beta 6$ Humana (IC ₅₀ nM)
1	3,2
2	0,51
3	2,4
4	80
5	0,59
6	0,98
7	69
8	25
9	0,60
10	1,3
11	2,3
12	3,2
13	7,2
14	22
15	23
16	1,8
17	2,6
18	140
19	6,5
20	3,4
21	5,6
22	1,6
23	1,6
24	1,6
25	4,6
26	53
27	4,8
28	340
29	0,73
30	1,1

Exemplo No.	$\alpha\beta\gamma$ 6 Humana (IC ₅₀ nM)
31	12
32	410

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USO TERAPÊUTICO

[0030] Outro aspecto da invenção fornece um método para o tratamento de uma doença, distúrbio, ou condição associada com a desregulação de $\alpha\beta$ integrinas em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0031] Outro aspecto da invenção fornece um método para o tratamento da doença, distúrbio, ou condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[0032] Outro aspecto da invenção fornece um método para eliciar um efeito antagonizante de receptor de integrina em um paciente compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em uma forma de realização, o efeito antagonizante do receptor de integrina é um efeito antagonizante para qualquer de $\alpha\beta$ 6, $\alpha\beta$ 1, $\alpha\beta$ 3, $\alpha\beta$ 5, e $\alpha\beta$ 8; ou uma combinação de um ou mais de $\alpha\beta$ 6, $\alpha\beta$ 1, $\alpha\beta$ 3, $\alpha\beta$ 5, e $\alpha\beta$ 8. Por exemplo, o efeito antagonizante do receptor de integrina pode ser um efeito antagonizante de $\alpha\beta$ 6, $\alpha\beta$ 1, $\alpha\beta$ 3, $\alpha\beta$ 5, e $\alpha\beta$ 8.

[0033] Outro aspecto da invenção é onde a doença, distúrbio, ou condição está associada com fibrose, incluindo fibrose pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular, e pancreática.

[0034] Outro aspecto da invenção é onde a doença, distúrbio, ou condição está associada com distúrbios proliferativos celulares, tal como o câncer. Em algumas formas de realização, o câncer inclui crescimento de tumor sólido ou neoplasia. Em outras formas de realização, o câncer inclui metástase de tumor. Em algumas formas de realização, o câncer é da bexiga, sangue, osso, cérebro, mama, sistema nervoso central, colo do útero, cólon, endométrio, esôfago, vesícula biliar, genitália, trato genitourinário, cabeça, rim, laringe, fígado, pulmão, tecido muscular, pescoço, mucosa oral ou nasal, ovário, pâncreas, próstata, pele, baço, intestino delgado, intestino grosso, estômago, testículo, ou tireoide. Em outras formas de realização, o câncer é um carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo, ou seminoma. Exemplos de doenças, distúrbios, ou condições associadas com a atividade de α_v integrinas que podem ser prevenidas, moduladas, ou tratadas de acordo com a presente invenção incluem, porém não estão limitadas a, injeção de transplante, distúrbios fibróticos (por exemplo, Fibrose Pulmonar Idiopática (IPF), doença pulmonar intersticial, fibrose hepática, fibrose renal, fibrose da pele, esclerose sistêmica), distúrbios inflamatórios (por exemplo, hepatite aguda, hepatite crônica, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), psoríase, síndrome do intestino irritável (IBS), doença do intestino inflamatória (IBD)), osteoporose, bem como distúrbios proliferativos celulares (por exemplo, câncer, mieloma, fibroma, hepatocarcinoma, leucemia, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos).

[0035] Os distúrbios fibróticos, distúrbios inflamatórios, bem como distúrbios proliferativos celulares que são adequados para ser previstos ou tratados pelos compostos da presente invenção incluem, po-

rém não estão limitados a, Fibrose Pulmonar Idiopática (IPF), doença pulmonar intersticial, pneumonia intersticial não específica (NSIP), pneumonia intersticial usual (UIP), fibrose induzida por radiação, fibrose pulmonar familiar, fibrose das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), nefropatia diabética, glomeruloesclerose segmental focal, nefropatia IgA, nefropatia induzida por fármacos ou transplante, nefropatia autoimune, nefrite por lúpus, fibrose hepática, fibrose renal, doença renal crônica (CKD), doença renal diabética (DKD), fibrose da pele, queloides, esclerose sistêmica, esclerodermia, fibrose viralmente induzida, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica (NASH), hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose hepática, colangite esclerosante primária, hepatite induzida por fármaco, cirrose biliar, hipertensão portal, falência regenerativa, hipofunção hepática, distúrbio do fluxo sanguíneo hepático, nefropatia, pneumonia, psoríase, síndrome do intestino irritável (IBS), doença do intestino inflamatória (IBD), secreção pancreática anormal, hiperplasia prostática benigna, doença da bexiga neuropática, tumor da medula espinhal, hérnia de disco intervertebral, estenose do canal espinhal, insuficiência cardíaca, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, doença do pé e boca, câncer, mieloma, fibroma, hepatocarcinoma, leucemia, leucemia linfocítica crônica, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dor neuropática, neuropatia periférica, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), glaucoma, fibrose ocular, cicatriz da córnea, retinopatia diabética, vitreoretinopatia proliferativa (PVR), cicatrização de cirurgia de filtração de glaucoma penfigoide cicatricial, doença de Crohn ou lúpus eritematoso sistêmico; formação de queleido resultante de cicatrização de ferimento anormal; fibrose que ocorre após transplante de órgão, mielofibrose, e fibroides. Em uma forma de realização, a presente invenção fornece um método para o tratamento de

um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório, ou um distúrbio proliferativo celular, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[0036] Outro aspecto da invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório, ou um distúrbio proliferativo celular do mesmo.

[0037] Outro aspecto da invenção fornece o uso de um composto da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório, ou um distúrbio proliferativo celular do mesmo.

[0038] Outro aspecto da invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório, ou um distúrbio proliferativo celular, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro e segundo agentes terapêuticos, em que o primeiro agente terapêutico é um composto da presente invenção.

[0039] Outro aspecto da invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agentes terapêuticos adicionais para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

[0040] Outro aspecto da invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agentes terapêuticos adicionais para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de um distúrbio fibrótico, um distúrbio inflamatório, ou um distúrbio proliferativo celular.

[0041] Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com agentes terapêuticos adicionais, tais como

um ou mais agentes terapêuticos antifibróticos e/ou anti-inflamatórios.

[0042] Outro aspecto da invenção refere-se a agentes terapêuticos adicionais usados em composições farmacêuticas combinadas ou métodos combinados ou usos combinados, são selecionados de um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes agentes terapêuticos: inibidores da síntese de TGF β (por exemplo, pirfenidona), inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e cinases receptoras de fator de crescimento de fibroblasto (FGF) (por exemplo, nintedanibe), anticorpo monoclonal anti- α V β 6 humanizado (por exemplo, 3G9), pentraxina-2 recombinante humana, Amiloide P de soro humano recombinante, anticorpo humano recombinante contra TGF β -1, -2, e -3, antagonistas receptores de endotelina (por exemplo, macitentan), interferon gama, inibidor de cinase amino-terminal c-Jun (JNK) (por exemplo, 4-[[9-[(3S)-tetra-hidro-3-furani]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-9H-purin-2-il]amino]-trans-ciclo-hexanol, ácido 3-pentilbenzenoacético (PBI-4050), derivado de porfirina tetra-substituída contendo manganês (III), eotaxina-2 de direcionamento de anticorpo monoclonal, anticorpo de interleucina-13 (IL-13) (por exemplo, lebiquizumabe, traloquinumabe), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) de direcionamento de anticorpo biespecífico, Agonista de receptor de taquicinina NK1 (por exemplo, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), Cintredekin Besudotox, anticorpo monoclonal kappa IgG1 derivado de DNA recombinante humano ao fator de crescimento conjuntivo, e anticorpo kappa IgG1 totalmente humano, seletivo para o ligante 2 de CC-quimiocina (por exemplo, carlumabe, CCX140), antioxidantes (por exemplo, N-acetilcisteína), inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE5) (por exemplo, sildenafil), agentes para o tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas tais como antagonistas muscarínicos (por exemplo, tiotrópio, brometo de ipatrópio), agonistas β 2 adrenérgicos (por exemplo, salbutamol, salmeterol),

corticosteroides (por exemplo, triancinolona, dexametasona, fluticasona), agentes imunossupressores (por exemplo, tacrolimus, rapamicina, pimecrolimus), e agentes terapêuticos úteis para o tratamento de NALFD, NASH, ou esclerose sistêmica, tais como agonistas de FXR (por exemplo, OCA, GS-9674, e LCN452), inibidores de LOXL2 (por exemplo, sintuzumabe), antagonistas de LPA1 (por exemplo, SAR 100842), moduladores de PPAR (por exemplo, elafibrinor, pioglitazona, e saroglitzazar, IVA337), inibidores de SSAO/VAP-1 (por exemplo, PXS-4728A e SZE5302), inibidores de ASK-1 (por exemplo, GS-4997), inibidores de ACC (por exemplo, CP-640186 e NDI-010976), agonista de FGF21 (por exemplo, LY2405319), inibidores de caspase (por exemplo, enricasan), inibidores de NOX4 (por exemplo, GKT137831), inibidor de MGAT2 e conjugados de ácido biliar / ácido graxo (por exemplo, arancol). Os inibidores de α_v de várias formas de realização da presente invenção podem também ser usados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos tais como inibidores de CCR2/5 (por exemplo, cenicriviroc), Inibidores de Galectina-3 (por exemplo, TD-139, GR-MD-02), antagonistas de receptor de leucotrieno (por exemplo, tipelucaste, montelucaste), inibidores de SGLT2 (por exemplo, dapagliflozina, remoglipflozina), agonistas de GLP-1 (por exemplo, liraglutida e semaglutida), inibidores de FAK (por exemplo, GSK-2256098), agonistas inversos de CB1 (por exemplo, JD-5037), agonistas de CB2 (por exemplo, APD-371 e JBT-101), inibidores de autotaxina (por exemplo, GLPG1690), inibidores de prolil t-RNA sintetase (por exemplo, halofugenona), agonistas de FPR2 (por exemplo, ZK-994), e agonistas de THR (por exemplo, MGL:3196).

[0043] Os compostos podem ser administrados para quaisquer dos usos aqui descritos por quaisquer métodos adequados, por exemplo, oralmente, tais como comprimidos, cápsulas (cada uma das quais inclui formulações de liberação prolongada ou liberação controlada),

pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes, e emulsões; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tais como por técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intraesternal (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injetáveis estéreis); nasalmente, incluindo administração às membranas nasais, tais como por spray de inalação; topicamente, tais como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente tal como na forma de supositórios. Eles podem ser administrados sozinhos, porém geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na rotina de administração escolhida e prática farmacêutica padrão.

[0044] "Composição farmacêutica" significa uma composição que compreende um composto da invenção em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável adicional.

[0045] "Veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se ao meio geralmente aceito na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos para animais, em particular, mamíferos, incluindo, isto é, adjuvante, excipiente ou veículo, tais como diluentes, agentes conservantes, cargas, agentes de regulação do fluxo, agentes desintegran tes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes dispersantes, dependendo da natureza do modo de adminis tração e formas de dosagem. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de acordo com o número de fatores que se incluem bem na competência daqueles versados na técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente ativo que está sendo formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a rotina pretendida de administração da composição; e a indicação terapêutica que está sendo direcionada. Veículos farmaceu-

ticamente aceitáveis incluem ambos meios líquidos aquosos e não aquosos, bem como várias formas de dosagem sólida e semissólida. Tais veículos podem incluir diversos diferentes ingredientes e aditivos além do agente ativo, tais ingredientes adicionais que estão sendo incluídos na formulação por várias razões, por exemplo, estabilização do agente ativo, aglutinantes, etc., bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Descrições de veículos farmaceuticamente adequadas aceitáveis, e fatores envolvidos em sua seleção, são encontradas em várias fontes facilmente disponíveis tais como, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

[0046] "Tratar" ou "tratamento" refere-se a um método para a obtenção de resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos, usando um composto ou uma composição e incluem os seguintes: redução da severidade e/ou frequência de um ou mais sintomas resultantes da doença, distúrbio, ou condição; diminuição da extensão de, ou causa da regressão da doença, distúrbio, ou condição; estabilização da doença, distúrbio, ou condição (por exemplo, prevendo ou retardando a piora da doença, distúrbio, ou condição); retardo ou atraso da progressão da doença, distúrbio, ou condição; melhora do estado de doença, distúrbio, ou condição; decréscimo da dose de uma ou mais outras medicações requeridas para tratar a doença, distúrbio, ou condição; e/ou aumento da qualidade de vida.

[0047] O regime de dosagem, de fato, variará dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e rotina de administração; as espécies, idade, sexo, saúde, condição médica, e peso do receptor; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento concomitante; a frequência de tratamento; a rotina de administração, a função renal e hepática do paciente, e o efeito desejado.

[0048] Por meio de orientação geral, a dosagem oral diária de ca-

da ingrediente ativo, quando usado para os efeitos indicados, variará entre cerca de 0,01 a cerca de 5000 mg por dia, preferivelmente entre cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg por dia, e mais preferivelmente entre cerca de 0,1 a cerca de 250 mg por dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão em taxa constante. Compostos desta invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três, ou quatro vezes ao dia.

[0049] Os compostos são tipicamente administrados em mistura com diluentes, excipientes ou veículos farmacêuticos adequados (coletivamente referidos asqui como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com respeito à forma de administração pretendida, por exemplo, comprimidos orais, cápsulas, elixires, e xaropes, e consistentes com práticas farmacêuticas convencionais.

[0050] As formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter de cerca de 1 miligrama a cerca de miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas o ingrediente ativo normalmente estará presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a 95% em peso com base no peso total da composição. Uma cápsula típica para administração oral contém pelo menos um dos dos compostos da presente invenção (250 mg), lactose (75 mg), e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada através de uma peneira de 60 malhas e empacotada em uma cápsula de gelatina No. 1. Uma preparação injetável típica é produzida assepticamente colocando pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg) em um frasconete, assepticamente liofilizando e selando. Para uso, o conteúdo do frasconete é misturado com 2 mL de salina fisiológica, para produzir uma preparação injetável.

[0051] Os compostos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por "administrado em combinação" ou "Terapia de combinação" entende-se que o composto quando administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem em diferentes momentos. Desse modo, cada componente pode ser administrado separadamente, porém suficientemente próximos de modo que forneçam o efeito terapêutico desejado.

[0052] Os compostos são também úteis como compostos padrões ou de referência, por exemplo, como um padrão ou controle de qualidade, em testes ou ensaios que envolvem as α_V integrinas. Tais compostos podem ser fornecidos em um kit comercial, por exemplo, para uso em pesquisa farmacêutica que envolvam a atividade de α_V integrinas. Por exemplo, como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida a um composto com uma atividade desconhecida. Isto asseguraria ao experimentador que o ensaio estava sendo realizado adequadamente e forneceria uma base para comparação, especialmente se o composto teste era um derivado do composto de referência.

EXEMPLOS

[0053] As abreviações como usadas aqui, são definidos como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, " $^{\circ}\text{C}$ " para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "mL" para mililitro ou mililitros, " μL " para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mole ou moles, "mmol" para milimole ou milímoles, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "ta" para a temperatura ambiente, "TR" para tempo de retenção, "atm" para atmosfera, "psi" para libras

por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "sat" ou "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para ponto de fusão, "MS" ou "Mass Spec" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa por ionização de eletrovaporização, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LCMS" para espectrometria de massa de cromatografia líquida, "HPLC" para cromatografia líquida de alta pressão, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efeito Overhauser nuclear, " ^1H " para próton, " δ " para delta, "s" para singuleto, "d" para dubleto, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multipleto, "br" para amplo, "Hz" para hertz, e " α ", " β ", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímica familiares àqueles versados na técnica.

[0054] Os compostos da presente invenção podem ser preparados como mostrado nos seguintes esquemas de reação e descrição dos mesmos, bem como procedimentos de literatura publicados relevantes que podem ser usados por alguém versado na técnica. Reagentes e procedimentos exemplares para estas reações aparecem a seguir e nos Exemplos de trabalho.

ABREVIACÕES

[0055] As seguintes abreviações são aqui empregadas:

Bn = benzila

t-Bu = butila terciária

Boc = *terc*-Butiloxicarbonila

Boc₂O = dicarbonato de di-*terc*-butila

Cs₂CO₃ = carbonato de céssio

DBU = 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno

DCM ou CH₂Cl₂ = diclorometano

DIAD = azodicarboxilato de di-isopropila

Periodinano Dess-Martin ou DMP = 1,1,1-Triacetóxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona

DIPEA ou *i*-Pr₂NEt = di-isopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = dimetil formamida

Et = etila

Et₃N = trietilamina

EtOH = etanol

Et₂O = dietil éter

EtOAc = acetato de etila

HOAc ou AcOH = ácido acético

K₂CO₃ = carbonato de potássio

LiCl = cloreto de lítio

LiOAc = acetato de lítio

LiOH = hidróxido de lítio

Me = metila

MeCN ou ACN = acetonitrila

MeOH = metanol

MgSO₄ = sulfato de magnésio

NaBH₄ = boro-hidreto de sódio

NaOH = hidróxido de sódio

NaHCO₃ = bicarbonato de sódio

PBu₃ = tributilfosfina

Ph = fenila

Pd/C = paládio sobre carbono

Pd(OAc)₂ = acetato de paládio(II)

Ph₃P = trifenilfosfina

PtO₂ = dióxido de platina

TBAF = fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

TBDMS = terc-butildimetilsilila

TMS = trimetilsilila

THF = tetra-hidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

min = minuto(s)

hr ou hrs = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

μ L = microlitro

g = grama(s)

mg = miligrama(s)

mol = moles

mmol = milimole(s)

meq = miliequivalente

sat ou sat'd = saturado

aq. = aquoso

TLC = cromatografia de camada fina

HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho

LC/MS = cromatografia líquida de alto desempenho / espectrometria de massa

MS ou Mass Spec = espectrometria de massa

RMN = ressonância magnética nuclear

pf = ponto de fusão

[0056] Os espectros de RMN (ressonância magnética nuclear) foram tipicamente obtidos em instrumentos Bruker ou JEOL 400 MHz e 500 MHz nos solventes indicados. Todos os deslocamentos químicos são reportados em ppm de tetrametilsilano com a ressonância de solvente como o padrão interno. Os dados espectrais de ^1H RMN são tipicamente reportados como segue: deslocamento químico, multiplicidade (s = singlet, br s = singlet amplo, d = doubleto, dd = doubleto de doubletos, t = tripleto, q = quarteto, sep = septeto, m = multipleto, app =

aparente), constantes de acoplamento (Hz), e integração.

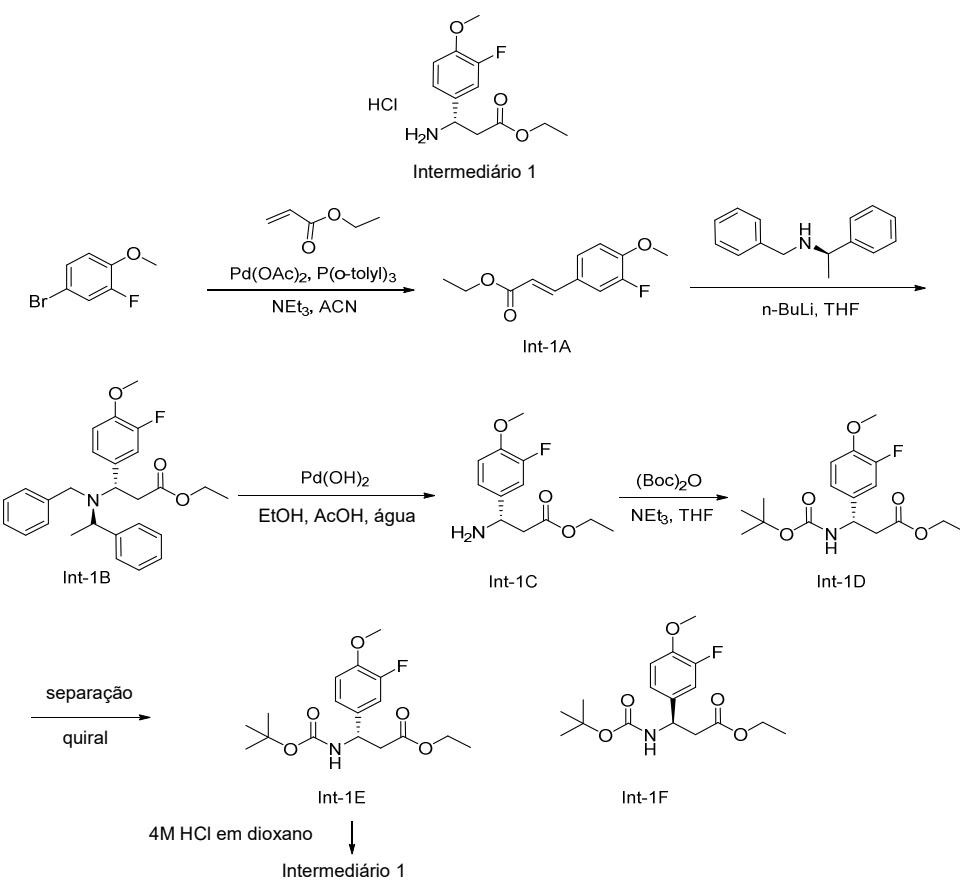
[0057] HPLC refere-se a um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho Shimadzu com um dos seguintes métodos:

Método HPLC Analítico #1: Phenomenex® Luna 5 μ C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de H₃PO₄ a 90% de MeOH / 10% de H₂O / 0,1% de H₃PO₄, retenção de 1 minuto; 4 mL/min, detecção de UV a 220 nm.

[0058] Método de HPLC Analítico #2: YMC s5 Combiscreen ODS 6 x 50 mm, gradiente de 4 min, 10% de ACN / 90% de H₂O / 0,1% de TFA a 90% de ACN / 10% de H₂O / 0,1% de TFA, retenção de 1 minuto; 4 mL/min, detecção de UV a 220 nm.

Intermediário 1

(S)-3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila, HCl



[0059] Int-1A, Int-1B, e Int-1C foram preparados de acordo com o procedimento descrito em: Hutchinson, J. H. *et. al.*, *J. Med. Chem.*

2003, 46, 4790.

[0060] Int-1A. (*E*)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de etila: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 225,1 [M+H] $^+$.

[0061] Int-1B. (*S*)-3-(benzil((*S*)-1-feniletil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 436,2 [M+H] $^+$.

[0062] Int-1C. (*S*)-3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (dd, $J = 12,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,15 (qd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 242,1 [M+H] $^+$.

[0063] Int-1D. (*S*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: A uma solução a 0 °C de Int-1C (31,8 g, 132 mmol) em THF (189 mL) foram adicionados trietilamina (20,2 mL, 145 mmol) e $(\text{Boc})_2\text{O}$ (30,6 mL, 132 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 18,5 h, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com água, 10% de ácido cítrico e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidroso e concentrada sob vácuo para fornecer Int-1D.

[0064] Int-1E. 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de (*S*)-etila: Int-1D foi purificado por SFC quiral preparativa (Coluna: Whelko-RR (5 x 50 cm, 10 uM, #4080), Pressão BPR: 100 bars, Temperatura: 35 °C, Taxa de fluxo: 300 mL / min, Fase Móvel: CO_2 / MeOH (70 / 30), Comprimento de onda do detector: 220 nm; Programa de Separação: injeção de pilha; Injeção: 4 mL com tem-

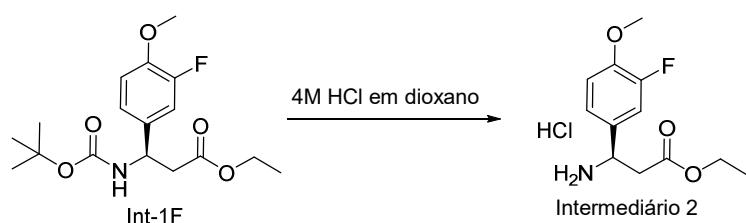
po de ciclo: 2 mins; Preparação de amostra: 44,4 g / 310 mL de MeOH : DCM (9 : 1), 143,2 mg / mL; Rendimento: 16,3 g / hr) para produzir Int-1E (41,1 g, 91%) como um sólido branco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,47 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 364,1 [M+Na] $^+$. >99% de ee. $[\alpha]_D^{20}$ -27,36°(c 1,54, CHCl_3).

[0065] Int-1F. (*R*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: A separação de SFC quiral preparativa acima produziu o (*R*)-enantiômero (Int-1F, 1,5 g, 3%) como um sólido branco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,47 (br. s., 1H), 5,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,91 - 2,69 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 364,1 [M+Na] $^+$. 96,4% de ee. $[\alpha]_D^{20}$ +20,76°(c 1,54, CHCl_3).

[0066] Intermediário 1: Uma solução de Int-1E (1,0 g, 2,93 mmol) em HCl a 4 M em dioxano (48 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi secado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOH (10 mL), concentrado sob vácuo e secado sob vácuo para produzir o Intermediário 1 (0,801 g, 98%) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (br. s., 3H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 16,6, 6,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,5, 7,7 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 242,1 [M+H] $^+$. >99% de ee. $[\alpha]_D^{20}$ +11,82°(c 1,54, CHCl_3).

Intermediário 2

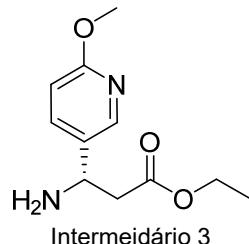
(*R*)-3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila, HCl



[0067] Com o uso do procedimento descrito para a síntese do Intermediário 1, 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de (*R*)-etila (Int-1F, 1,5 g, 4,39 mmol) e HCl a 4 M em dioxano (48 mL) foi produzido o Intermediário 2 (1,16 g, 95%) como um sólido branco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (br. s., 3H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 4,68 (br. s., 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 16,6, 6,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,6, 7,6 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 242,1 [M+H] $^+$. 96,4% de ee. $[\alpha]_D^{20} -11,26^\circ$ (c 1,54, CHCl_3).

Intermediário 3

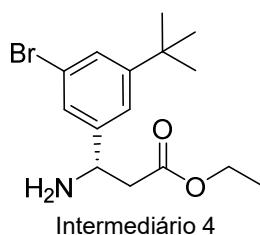
(S)-3-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila



[0068] Intermediário 3 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 1. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 8,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,82 (dd, $J = 16,2, 8,8$ Hz, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 1,132 min.; LCMS (ES): m/z 225,0 [M+H] $^+$.

Intermediário 4

3-amino-3-(3-bromo-5-(terc-butil)fenil)propanoato de etila



[0069] Intermediário 4 foi preparado de acordo com o procedimento descrito em: Henderson, N. C. et. al., *Nature Medicine* **2013** *19*, 1617.

Intermediário 5

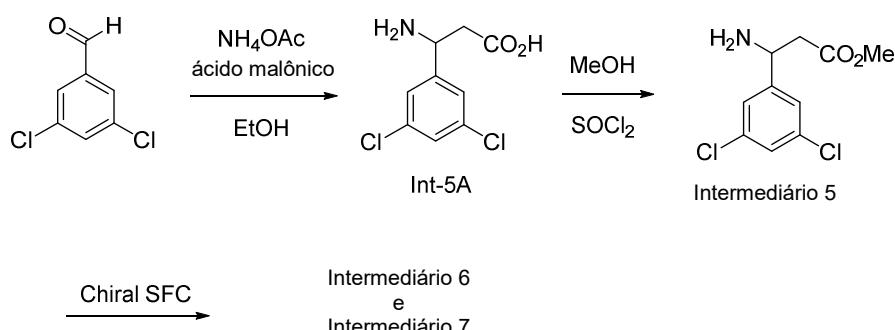
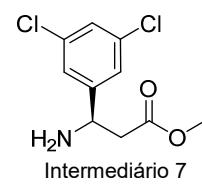
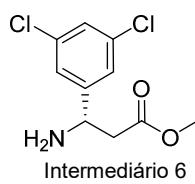
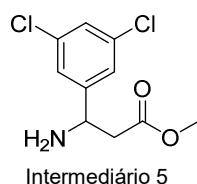
3-amino-3-(3,5-diclorofenil)propanoato de (\pm)-metila

Intermediário 6

(S)-3-amino-3-(3,5-diclorofenil)propanoato de metila

Intermediário 7

(R)-3-amino-3-(3,5-diclorofenil)propanoato de metila



[0070] Int-5A: Ácido 3-amino-3-(3,5-diclorofenil)propanoico: Uma mistura de acetato de amônio (14,1 g, 183 mmol), 3,5-diclorobenzaldeído (8,0 g, 45,7 mmol) e ácido malônico (5,23 g, 50,3 mmol) em EtOH (90 mL) foi aquecida ao refluxo durante 16 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o sólido foi coletado por filtração, lavado com EtOH (15 mL), e secado sob vácuo para fornecer o produto bruto Int-5A (7,0 g, 66%) como um sólido branco.

LCMS (ES): m/z 234,3 [M+H]⁺.

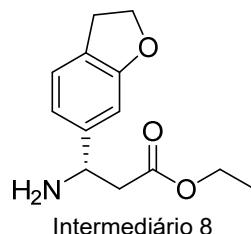
[0071] Intermediário 5: A uma mistura de Int-5A (7,0 g, 29,9 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado SOCl₂ (5,02 mL, 68,8 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 6 horas, o sólido foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer um produto bruto que foi dissolvido em EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ saturada, salmoura, seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto bruto que foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, CH₂Cl₂ : MeOH, 100 : 0 a 95 : 5) para produzir o Intermediário 5 (3,3 g, 46%) como um óleo amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 248,3 [M+H]⁺.

[0072] Intermediário 6: Intermediário 5 (3,3 g) foi purificado por SFC quiral preparativa (Coluna: Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 5 mís-
crons, Pressão BPR: 150 bars, Temperatura: 40 °C, Taxa de fluxo: 80 mL / min, Fase Móvel: CO₂ / MeOH (95 / 5) + 0,1% de DEA, Comprimento de onda do detector: 220 nm) para produzir o Intermediário 6 (2,3 g) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,76 – 2,56 (m, 2H).

[0073] Intermediário 7: Intermediário 5 (3,3 g) foi purificado por SFC quiral preparativa (Coluna: Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 5 mís-
crons, Pressão BPR: 150 bars, Temperatura: 40 °C, Taxa de fluxo: 80 mL / min, Fase Móvel: CO₂ / MeOH (95 / 5) + 0,1% de DEA, Comprimento de onda do detector: 220 nm) para produzir o Intermediário 7 (1,31 g) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (dd, J = 16,0, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,0, 8,7 Hz, 1H).

Intermediário 8

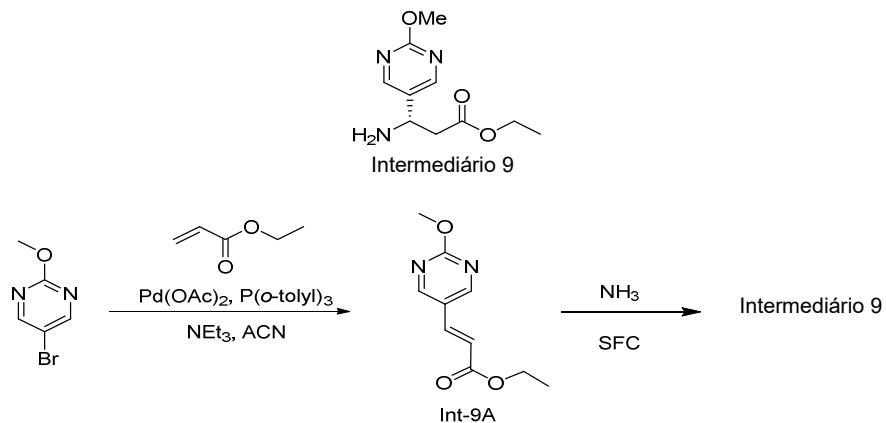
3-amino-3-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)propanoato de (S)-etila



[0074] Intermediário 8 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 4,49 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,12 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 3H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 171,13, 159,75, 146,24, 125,43, 124,37, 118,21, 106,80, 70,80, 59,62, 52,61, 44,12, 28,79, 14,02. LCMS (ES): m/z 236,0 [M+H] $^+$. $[\alpha]_D^{25\text{ C}}$ 6,0 °(c 0,10 em CHCl₃).

Intermediário 9

(S)-3-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de etila



[0075] Int-9A foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Int-1A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 2H), 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 209,0 [M+H] $^+$.

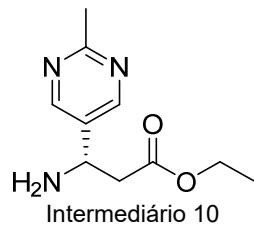
Intermediário 9:

[0076] Álcool *terc*-butílico (300 mL) foi purgado com amônia mantendo a temperatura entre 0 a 20 °C durante 1 hora. O álcool *terc*-

butílico purgado com amônia e Int-9A (20 g, 96 mmol) foram adicionados a uma autoclave de 1 L. A reação foi aquecida a 80 °C durante 30 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi removida da autoclave e concentrada. O sólido cru foi triturado com o dietil éter e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por ISCO (5% de metanol em clorofórmio) para produzir composto de racemato (5,9 g). O racemato foi novamente purificado por SFC (Chiralpak IA (250 x 4,6)mm, 5u; % CO₂: 80%; % de Cossolvente: 20% de (0,2% de DEA em Metanol); Fluxo Total: 120,0 g / min; Contrapressão: 100 bars; Temperatura: 30 °C; Detecção: UV a 220 nm) para produzir o Intermediário 9 (2,3 g, 10%) como o primeiro isômero de eluição. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,67 (dd, *J* = 7,2, 4,9 Hz, 2H), 2,09 (br s, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 226,2 [M+H]⁺.

Intermediário 10

3-amino-3-(2-metilpirimidin-5-il)propanoato de (S)-etila



[0077] Intermediário 10 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 2,68 (dd, *J* = 7,0, 5,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,09 (br s, 2H), 1,15 - 1,09 (m, 3H). LCMS (ES): m/z 210,2 [M+H]⁺.

Intermediário 11

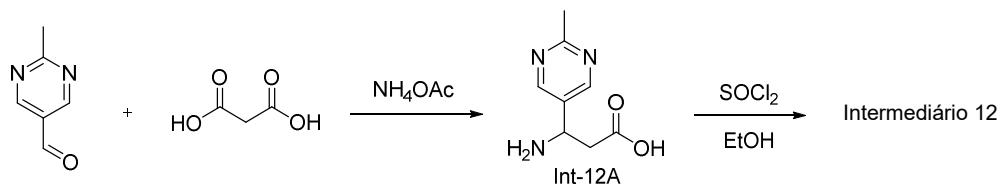
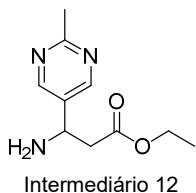
3-amino-3-(pirimidin-5-il)propanoato de (S)-etila



[0078] Intermediário 11 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 9. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 4,24 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 6,90 Hz, 2H), 2,74 (q, J = 3,90 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 6,90 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 196,2 [M+H] $^+$.

Intermediário 12

3-amino-3-(2-metilpirimidin-5-il)propanoato de (\pm)-etila



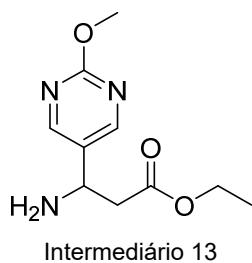
[0079] Int-12A. Ácido 3-amino-3-(2-metilpirimidin-5-il)propanoico:
Uma mistura de comercialmente disponível 2-metilpirimidina-5-carbaldeído (1,00 g, 8,19 mmol), ácido malônico (1,28 g, 12,3 mmol) e NH₄OAc (1,58 g, 20,5 mmol) em EtOH (6,55 mL) foi aquecida a 80 °C durante 4 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOH frio e secado sob vácuo para produzir Int-12A (1,08 g, 73%) como um sólido esbranquiçado que foi usado na etapa seguinte sem nova purificação. ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 8,79 (s, 2H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,70 (s, 3H). Tempo de retenção de HPLC (Método #2): 0,168 min.; LCMS (ES): m/z 182,1 [M+H]⁺.

[0080] Intermediário 12: SOCl_2 (0,185 mL, 2,54 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução em temperatura ambiente de Int-12A

(0,200 g, 1,10 mmol) em EtOH (2,90 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante a noite, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com NaHCO₃ saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM : MeOH, 100 : 0 a 90 : 10) para produzir o Intermediário 12 (0,115 g, 50%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,79 - 2,58 (m, 5H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,317 min.; LCMS (ES): m/z 210,1 [M+H]⁺.

Intermediário 13

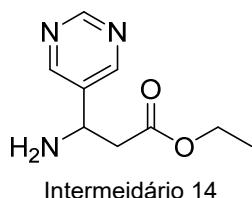
3-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de (±)-etila



[0081] Intermediário 13 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 12. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,490 min.; LCMS (ES): m/z 226,1 [M+H]⁺.

Intermediário 14

3-amino-3-(pirimidin-5-il)propanoato de (±)-etila

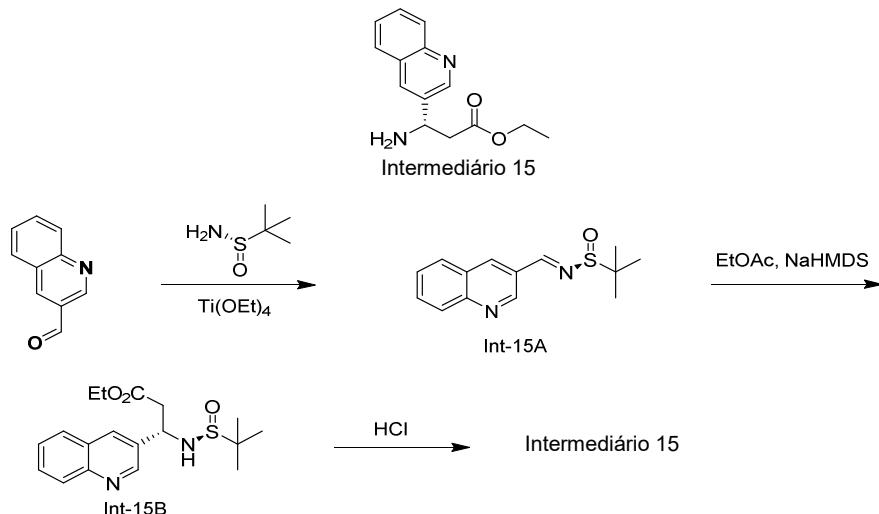


[0082] Intermediário 14 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 12. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s,

1H), 8,79 (s, 2H), 4,50 (dd, $J = 7,8, 5,6$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,318 min.; LCMS (ES): m/z 196,1 [M+H]⁺

Intermediário 15

3-amino-3-(quinolin-3-il)propanoato de (S)-etila



[0083] Int-15A. (*S,E*)-2-Metil-N-(quinolin-3-ilmetileno)propano-2-sulfinamida: A uma solução de quinolina-3-carbaldeído (25,0 g, 159 mmol) em DCM (700 mL) foi adicionado (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (19,3 g, 159 mmol) seguido por $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (167 mL, 795 mmol). A reação foi aquecida a 40 °C durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e saciada com água. Os sólidos foram filtrados através de almofada de CELITE ® e lavados com DCM. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida para produzir Int-15A (40 g, 97%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

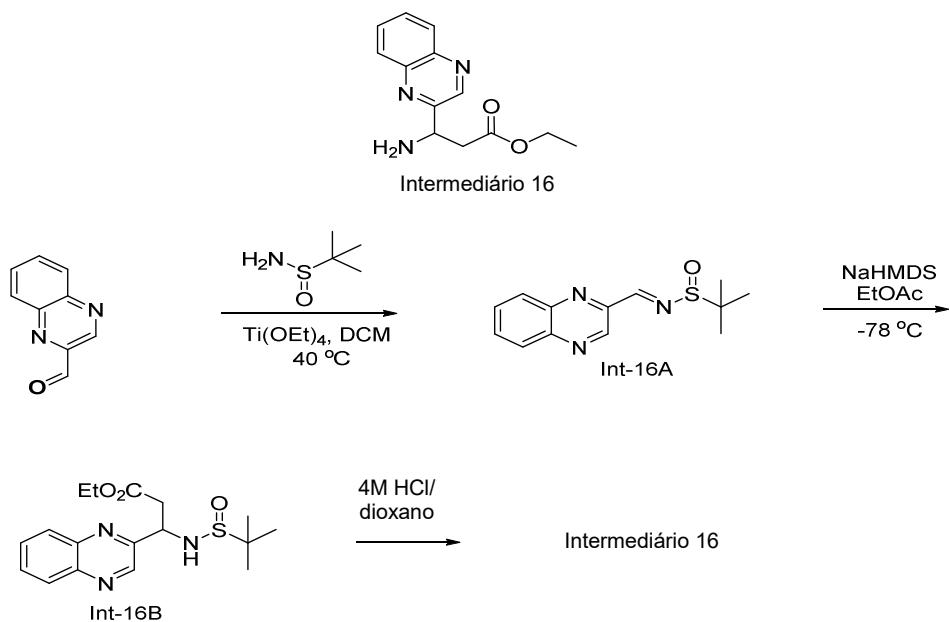
[0084] Int-15B. 3-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(quinolin-3-il)propanoato de (S)-etila: A uma solução de NaHMDS a 1 N em THF (230 mL, 230 mmol) em THF (750 mL) a -78 °C foi adicionado acetato

de etila (22,56 mL, 230 mmol) gota a gota. A reação foi agitada durante 0,5 h e Int-15A (40 g, 154 mmol) em THF (500 mL) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada durante 1 h a -78 °C e saciada com solução de NH₄Cl saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia rápida (2 a 3% de metanol em DCM) para produzir Int-15B (50 g, 93%) como um líquido amarelo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91-9,02 (m, 1H), 8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,93-8,03 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 12H). LCMS (ES): m/z 349,0 [M+H]⁺.

[0085] Intermediário 15: A uma solução de Int-15B (50 g, 143 mmol) em etanol (500 ml) foi adicionado HCl a 4 M em 1,4-dioxano (200 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (150 mL) e lavado com MTBE (3 x 75 mL). A camada aquosa foi basificada com 10% de solução de NaHCO₃ e extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O cru foi purificado por SFC (Whelk (RR) (250 x 30)mm, 5u; % de CO₂: 70%; % de Cossolvente: 30% (0,2% de DEA em Metanol); Fluxo Total: 130,0g / min; Contrapressão: 100 bars; Temperatura: 30 °C; Detecção: UV a 226 nm) para produzir o Intermediário 15 (15 g, 43%) como um líquido marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92-8,02 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 2,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,17 (br. s., 2H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 245,2 [M+H]⁺. 99,3% de ee.

Intermediário 16

3-amino-3-(quinoxalin-2-il)propanoato de (\pm)-etila



[0086] Int-16A. (E)-2-Metil-N-(quinoxalin-2-ilmetíleno)propano-2-sulfinamida. A uma solução de quinoxalina-2-carbaldeído comercialmente disponível (0,500 g, 3,16 mmol) em DCM (14,0 mL) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,383 g, 3,16 mmol) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,31 mL, 15,8 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante 17 h, resfriada para a temperatura ambiente e saciada com água. Os sólidos foram filtrados através de uma almofada de CELITE ® e lavados com DCM. A fase orgânica foi separada e lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 anidroso e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos : EtOAc, 100 : 0 a 50 : 50) para produzir Int-16A (0,690 g, 84%) como um sólido castanho. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 2H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). Tempo de retenção de HPLC (Método #2): 2,132 min.; LCMS (ES): m/z 262,2 [M+H]⁺.

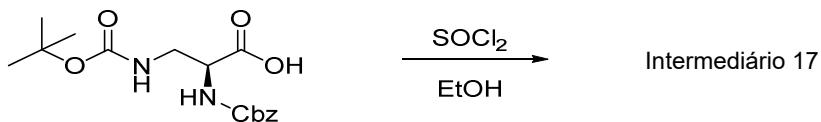
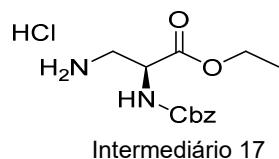
[0087] Int-16B. 3-((terc-butilsulfinil)amino)-3-(quinoxalin-2-il)propanoato de etila. Int-16B foi preparado usando o procedimento descrito para Int-15B. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (s, 1H), 8,07-8,14 (m, 1H), 7,99-8,07 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 6,17 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 4,97-5,14 (m, 1H), 4,05 (quin, J = 6,81 Hz, 2H), 3,10-3,26 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 8,80, 15,68 Hz, 1H), 1,10-1,19 (m, 12H). Tempo

de retenção de HPLC (Método #2): 1,935 min.; LCMS (ES): m/z 350,1 [M+H]⁺.

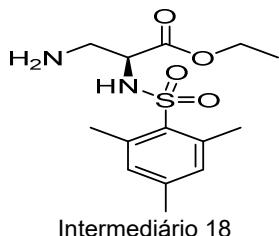
[0088] Intermediário 16: A uma solução a temperatura ambiente de Int-16B (0,111 g, 0,318 mmol) em EtOH (1,11 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,443 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 1,5 h, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com dietil éter (3x). A camada aquosa foi basicada usando 10% de NaHCO₃ aquoso e em seguida extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso e concentradas sob vácuo para produzir o Intermediário 16 (59,3 mg, 76%) como um óleo castanho que não foi purificado novamente. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,16 - 8,00 (m, 2H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 4,66 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção de HPLC (Método #2): 0,983 min.; LCMS (ES): m/z 246,2 [M+H]⁺.

Intermediário 17

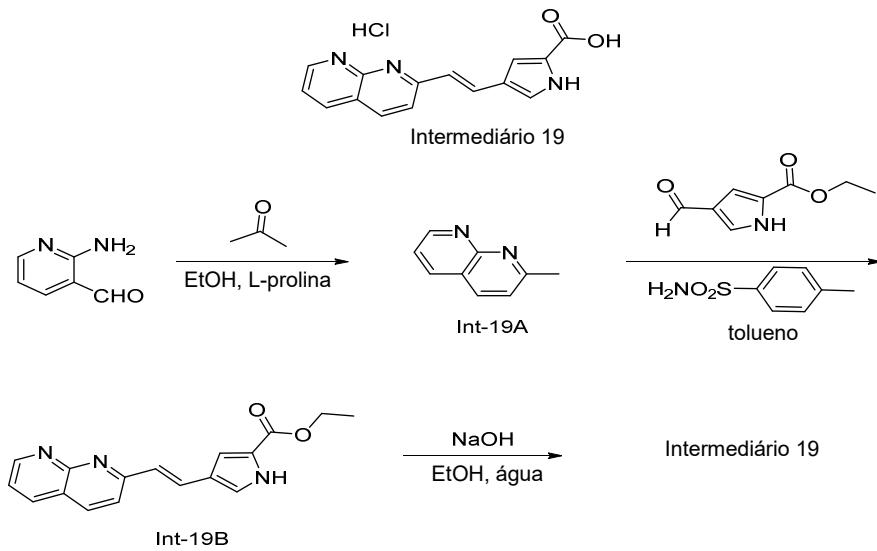
(S)-3-amino-2-(((benzilóxi)carbonil)amino)propanoato de etila, HCl



[0089] Intermediário 17. Intermediário 17 foi preparado usando o procedimento descrito em Patente: WO 2000021932. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (br. s., 3H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,38 (td, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção de HPLC (Método #2): 1,078 min.; LCMS (ES): m/z 267 [M+H]⁺.

Intermediário 18(S)-3-amino-2-((2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)propanoato de etila

[0090] Intermediário 18 foi preparado usando o procedimento descrito em: Pitts, J. W. et. al., *J.Med. Chem.* **2000** 43, 27. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (s, 2H), 5,63 (br. s., 1H), 5,31 (s, 1H), 3,97-4,05 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 4,68$ Hz, 1H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 315 [M+H] $^+$.

Intermediário 19Ácido (*E*)-4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico, HCl

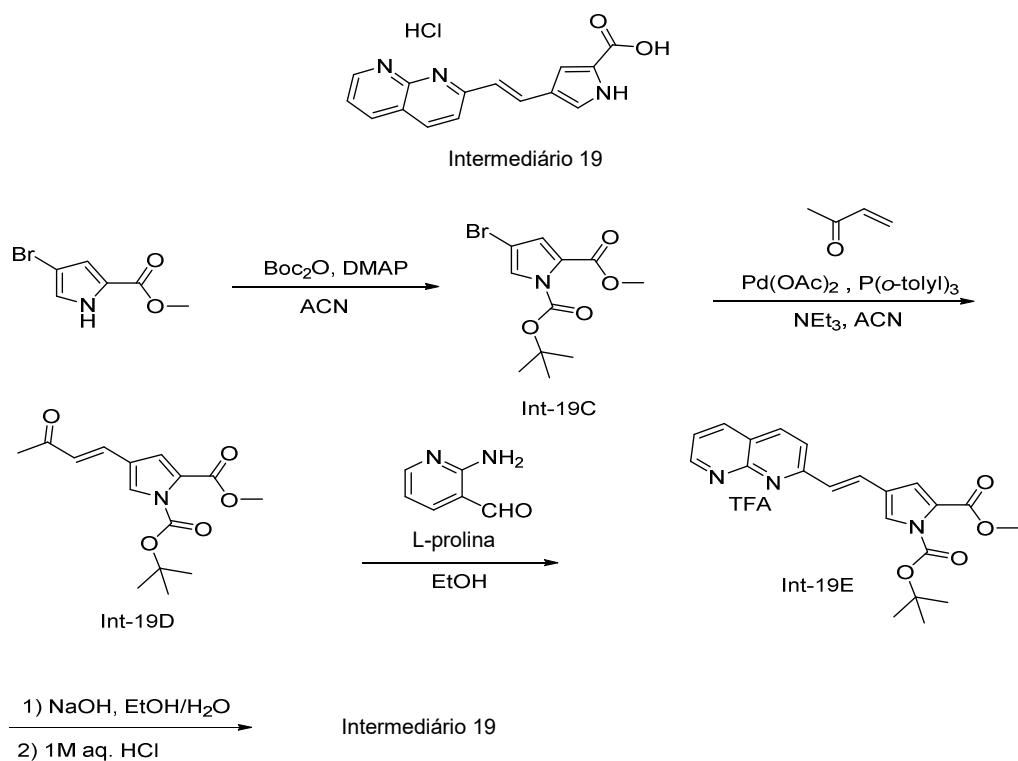
[0091] Int-19A. 2-Metil-1,8-naftiridina: Int-19A foi preparado usando o procedimento descrito em Patente: WO 2011150156. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02 (dd, $J = 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 2,70 (s, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 0,303 min.; LCMS (ES): m/z 145,0 [M+H] $^+$.

[0092] Int-19B. (*E*)-4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1*H*-pirrol-2-

carboxilato de etila: Uma solução de Int-19A (0,300 g, 2,08 mmol), 4-formil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila comercialmente disponível (0,348 g, 2,08 mmol), e 4-metilbenzenossulfonamida (0,356 g, 2,08 mmol) em tolueno (4,5 mL) foi agitada ao refluxo durante 21 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado por filtração, triturado com DCM (2x) e secado sob vácuo para produzir Int-19B (0,519 g, 94%) como um sólido amarelo que foi usado na etapa seguinte sem nova purificação. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (br. s., 1H), 9,01 (dd, *J* = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Tempo de retenção de HPLC (Método #1): 1,973 min.; LCMS (ES): m/z 294,0 [M+H]⁺.

[0093] Intermediário 19: Uma solução de EtOH / H₂O de 95 : 5 (421 mL) contendo Int-19B (35,0 g, 95,0 mmol) e NaOH (11,5 g, 286 mmol) foi refluxada durante 4 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o EtOH foi removido sob vácuo e o resíduo foi acidificado para pH ~2 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir o Intermediário 19 (14,2 g, 39%) como um sólido laranja cru. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (br. s., 1H), 9,16 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 1,402 min.; LCMS (ES): m/z 266,0 [M+H]⁺.

Preparação alternativa de Intermediário 19.



[0094] Int-19C. 4-bromo-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*Terc*-butil) 2-metila: Int-19C foi preparado usando o procedimento descrito em: Desplat, V. et. al., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2010**, 25, 204. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). LCMS (ES): m/z 249,9 [M-tBu+H] $^+$.

[0095] Int-19D. (*E*)-4-(3-oxobut-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*Terc*-butil) 2-metila: Int-19D foi preparado usando o procedimento descrito para Int-1A. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60 (s, 9H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 3,193 min.; LCMS (ES): m/z 294,1 [M+H] $^+$.

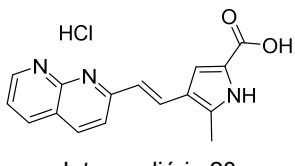
[0096] Int-19E. (*E*)-4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*Terc*-butil) 2-metila, TFA: Uma solução de Int-19D (36 mg, 0,123 mmol), 2-aminonicotinaldeído (19,5 mg, 0,160 mmol) e L-prolina (4,58 mg, 0,115 mmol) em EtOH (0,366 mL) foi agitada a 80

°C durante 19 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,1 x 100 mm, gradiente de 10 min, ciclo de 15 minutos, 10% a 100% de Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir Int-19E (11,3 mg, 19%) como um sólido laranja. LCMS (ES): m/z 280,0 [M-Boc+H]⁺.

[0097] Intermediário 19. Uma solução de Int-19E (11,3 mg, 0,023 mmol) e NaOH (4,58 mg, 0,115 mmol) em EtOH (0,177 mL) e água (9,32 µL) foi refluxada durante 4 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o EtOH foi removido sob vácuo e o resíduo foi acodificado para pH ~2 com HCl aquoso a 1 M. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir o Intermediário 19 (6,9 mg, 100%) como um sólido laranja cru. LCMS (ES): m/z 266,0 [M+H]⁺.

Intermediário 20

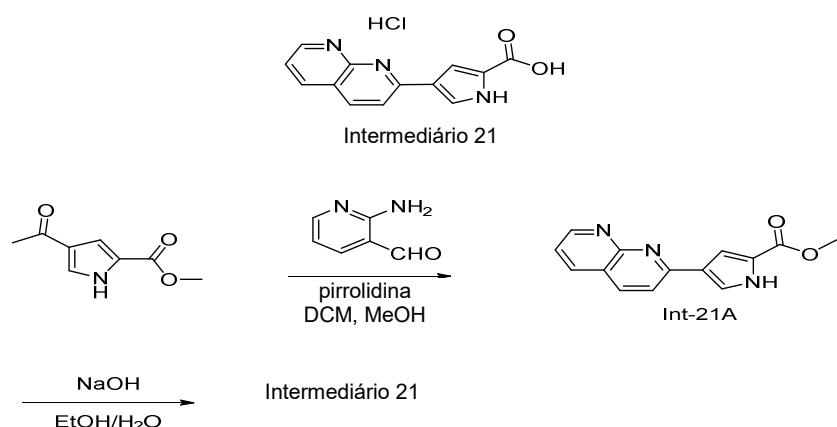
Ácido (E)-4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico, HCl



[0098] Intermediário 20 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 19 iniciando de 4-formil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila que foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Patente: WO 2005026149. LCMS (ES): m/z 280,1 [M+H]⁺.

Intermediário 21

Ácido 4-(1,8-naftiridin-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico, HCl



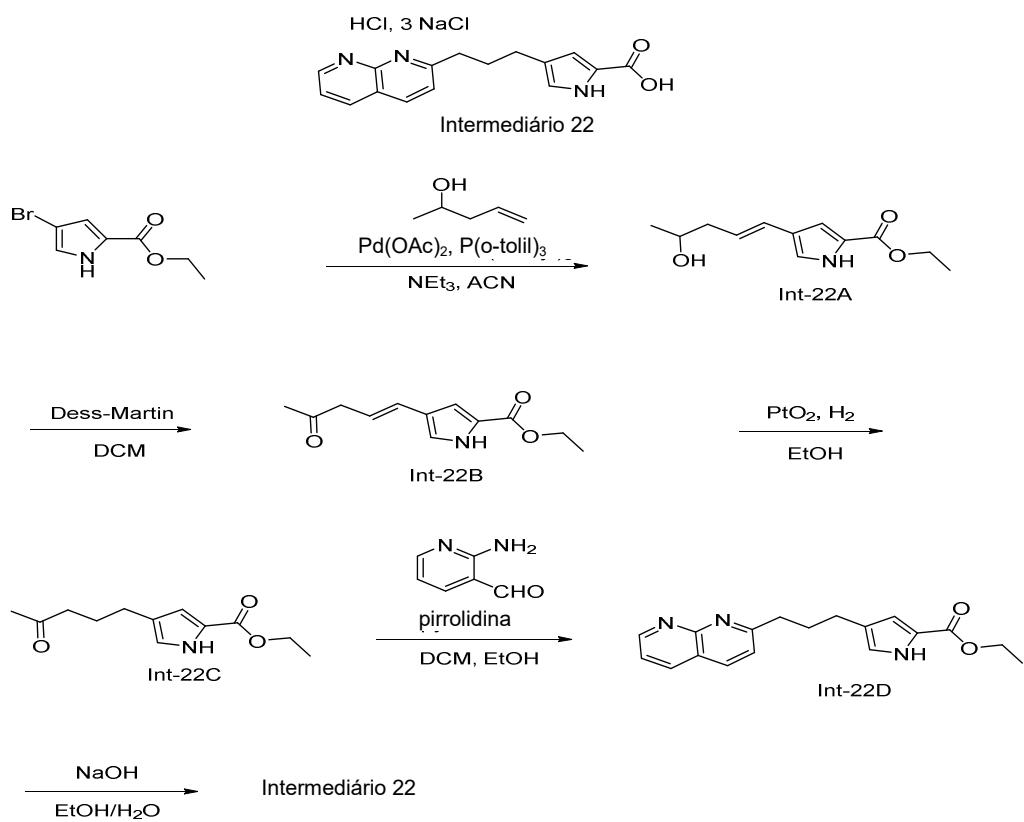
[0099] Int-21A. 4-(1,8-naftiridin-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metila: A uma solução em temperatura ambiente de 4-acetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metila (0,342 g, 2,05 mmol) e pirrolidina (0,372 mL, 4,50 mmL) em DCM (1,71 mL) e MeOH (5,12 mL) foi adicionado 2-aminonicotinaldeído (0,250 g, 2,05 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 24 horas, o precipitado foi coletado por filtração, triturado com MeOH e secado sob vácuo para produzir Int-21A (0,345 g, 67%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,37 (br. s., 1H), 9,00 (dd, $J = 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,44 - 8,30 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 1,515 min.; LCMS (ES): m/z 254,1 [M+H] $^+$.

Intermediário 21.

[00100] Intermediário 21 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 19. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,62 (br. s., 1H), 9,17 (dd, $J = 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,91 - 8,81 (m, 1H), 8,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,1, 5,1$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 1,205 min.; LCMS (ES): m/z 240,1 [M+H] $^+$.

Intermediário 22

Ácido 4-(3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico, HCl, 3 NaCl



[00101] Int-22A. (*E*)-4-(4-hidroxipent-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila: Int-22A foi preparado usando o procedimento descrito para Int-1A. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (br. s., 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 12,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 3H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,568 min.; LCMS (ES): m/z 224,2 [M+H]⁺.

[00102] Int-22B. (*E*)-4-(4-oxopent-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila: Dess-Martin periodinano (0,456 g, 1,08 mmol) foi adicionado a uma solução de Int-22A (0,200 g, 0,896 mmol) em DCM (8,37 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, a reação foi diluída com dietil éter e filtrada através de uma almofada de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos: EtOAc, 100 : 0 a 70 : 30) para produzir Int-22B (106 mg, 53%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (br. s., 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,8,$

1,7 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,92 (dt, J = 15,7, 7,2 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,703 min.; 1,733 min LCMS (ES): m/z 222,2 [M+H]⁺.

[00103] Int-22C. 4-(4-oxopentil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila: A uma solução de Int-22B (95 mg, 0,185 mmol) em EtOH (6,33 mL) foi adicionado PtO₂ (22 mg, 0,095 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de H₂ (1 atm, balão) durante 2 h e em seguida filtrada através de uma almofada de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir Int-22C (82 mg, 77%) como um óleo amarelo que não foi purificado novamente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (br. s., 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (dt, J = 17,5, 7,5 Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,788 min.; LCMS (ES): m/z 224,2 [M+H]⁺.

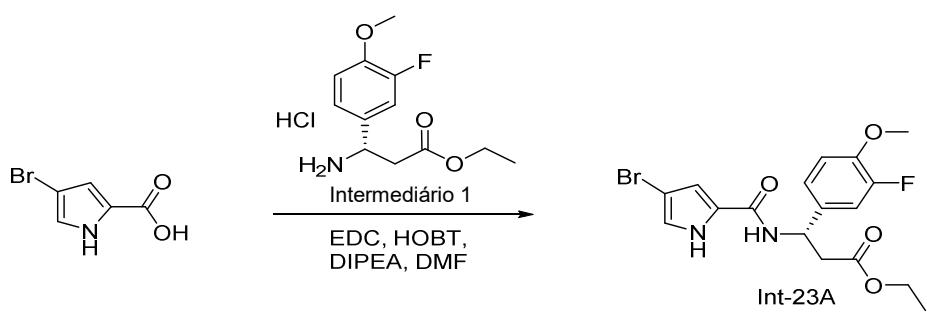
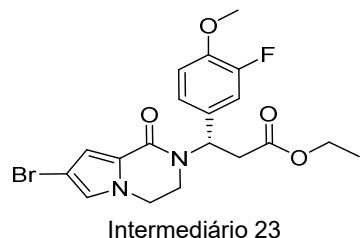
[00104] Int-22D. 4-(3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etila: A uma solução de Int-22C (82 mg, 0,367 mmol) e pirrolidina (36 μL, 0,441 mmol) em DCM (0,307 mL) e EtOH (0,921 mL) foi adicionado 2-aminonicotinaldeído (45 mg, 0,367 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 7 horas, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM : EtOAc, 100 : 0 a 25 : 75) para produzir Int-22D (61,2 mg, 54%) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (dd, J = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,88 (br. s., 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,140 min.; LCMS (ES): m/z 310,3 [M+H]⁺.

[00105] Intermediário 22: Uma solução de 95 : 5 de EtOH / H₂O

(1,58 mL) contendo Int-22D (61,2 mg, 0,198 mmol) e NaOH (23,7 mg, 0,593 mmol) foi refluxada durante 2 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o EtOH foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi acidificado para pH ~2 com HCl aquoso a 1 M. A mistura foi reconcentrada e o resíduo foi secado sob vácuo para produzir o Intermediário 22 (98 mg, 100%) como um sólido laranja cru que não foi purificado novamente. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (br. s., 1H), 9,25 (br. s., 1H), 8,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,79 (br. s., 1H), 6,59 (br. s., 1H), 3,14 (br. s., 2H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,09 (br. s., 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,703 min.; LCMS (ES): m/z 282,2 [M+H] $^+$.

Intermediário 23

(S)-3-(7-bromo-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila



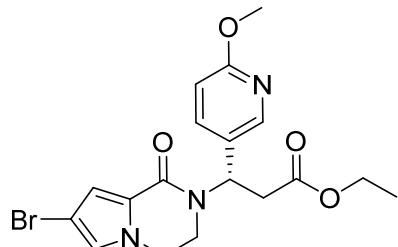
[00106] Int-23A. (S)-3-(4-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: A uma solução de ácido 4-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxílico comercialmente disponível (1,00 g, 5,26 mmol) e Intermediário 1 (1,46 g, 5,26 mmol) em DMF (26,3 mL) foram

adicionados EDC (2,02 g, 10,5 mmol), HOBT (1,61 g, 10,5 mmol) e DIPEA (2,02 mL, 11,6 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 1,5 h, a reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NH₄Cl saturado, água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos / EtOAc, 100 : 0 a 0 : 100) para produzir Int-23A (1,99 g, 91%) como um sólido gomoso branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (br. s., 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 5,46 (dt, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 2,368 min.; LCMS (ES): m/z 413,1, 415,1 [M+H]⁺.

[00107] Intermediário 23: Uma mistura de Int-23A (1,99 g, 4,82 mmol), NBu₄Br (1,55 g, 4,82 mmol), 1,2-dibromoetano (2,08 mL, 24,1 mmol) e NaOH aquoso a 1 N (14,5 mL, 14,5 mmol) em dicloroetano (14,7 mL) foi agitada a 50 °C durante 1,5 hora. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc em seguida lavada com NH₄Cl saturado e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso, concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos / EtOAc, 100 : 0 a 50 : 50) para produzir o Intermediário 23 (0,818 g, 39%) como um semi-sólido gomoso branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 9,1, 6,9 Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 4,03 (ddd, J = 12,2, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 4H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 2,465 min.; LCMS (ES): m/z 439,1, 441,1 [M+H]⁺.

Intermediário 24

(S)-3-(7-bromo-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila



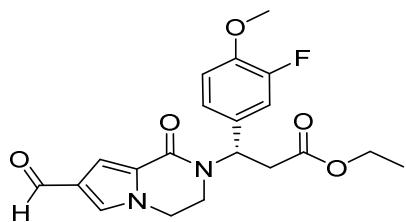
Intermediário 24

[00108] Intermediário 24 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 23.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 9,2$, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 7,2$, 1,7 Hz, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,61 (ddd, $J = 12,4$, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,955 min.; LCMS (ES): m/z 422,2, 424,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 25

(S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(7-formil-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila



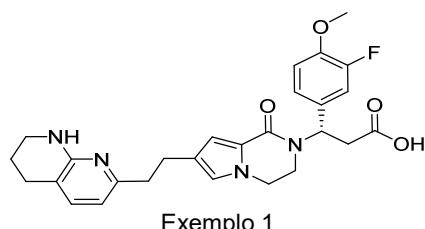
Intermediário 25

[00109] Intermediário 25 foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 23 partindo de ácido 4-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico que foi preparado seguindo Patente: WO 2009148004. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 6,36 - 6,18

(m, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 3H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,808 min.; LCMS (ES): m/z 389,3 [M+H]⁺.

Exemplo 1

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico

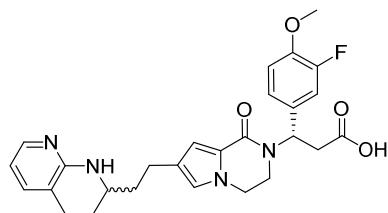


Exemplo 1

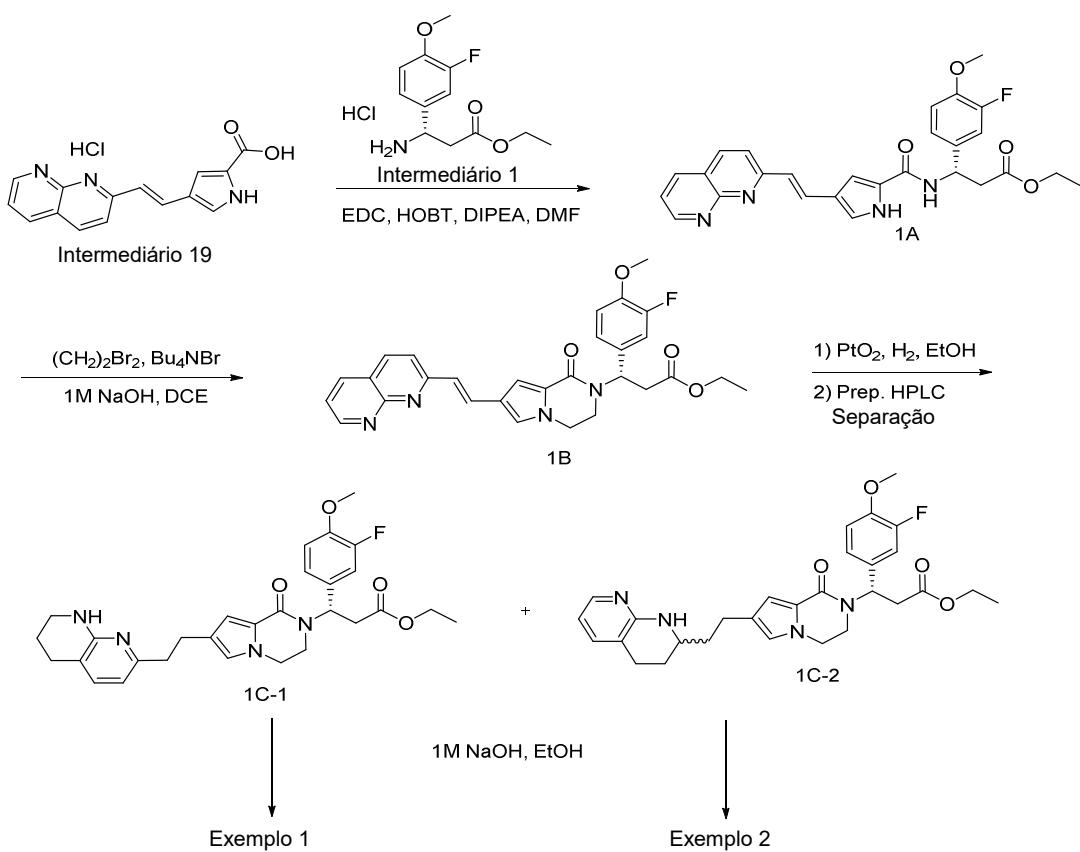
e

Exemplo 2

Ácido (3S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



Exemplo 2



[00110] 1A. (*S,E*)-3-(4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: A uma solução de **Intermediário 19** (13,9 g, 37,0 mmol) e **Intermediário 1** (10,3 g, 37,0 mmol) em DMF (185 mL) foram adicionados EDC (14,2 g, 73,9 mmol), HOBT (11,3 g, 73,9 mmol) e DIPEA (20,5 mL, 118 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, a reação foi diluída com água (200 mL). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir **1A** (20,0 g, 100%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,76 (br. s., 1H), 9,00 (dd, $J = 4,1, 1,9$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,46 - 5,33 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 3H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,440 min.; LCMS (ES): m/z 489,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[00111] 1B. (*S,E*)-3-(7-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1-oxo-3,4-di-

hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: uma mistura de 1A (12,6 g, 23,2 mmol), NBu₄Br (7,48 g, 23,2 mmol), 1,2-dibromoetano (10,0 mL, 116 mmol) e NaOH aquoso a 1N (69,6 mL, 69,6 mmol) em dicloroetano (70,8 mL) foi agitado a 50 °C por 1 hora. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc (150 mL). O precipitado marrom pegajoso foi coletado por filtração e lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com água, salmoura, secado sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM:MeOH, 100:0 a 93:7) para produzir 1B (2,16 g, 18,1 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 9,07 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,94 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 6,39 - 6,24 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,99 (ddd, J = 12,2, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,31 (ddd, J = 12,4, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,475 min.; LCMS (ES): m/z 515,1 [M+H]⁺.

[00112] 1C-1. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: a uma solução de 1B (95 mg, 0,185 mmol) em EtOH (5,0 mL) foi adicionado PtO₂ (8,4 mg, 0,037 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de H₂ (1 atm., balão) por 24 horas. Mais PtO₂ (8,39 mg, 0,037 mmol) foi adicionado e a hidrogenação foi continuada durante um adicional de 24 horas. A suspensão foi filtrada por meio de uma almofada de CELITE® e a almofada foi lavada bem com EtOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Column: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:

la: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38 a 68% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 68% de B; Fluxo: 20 mL/min.) para produzir 1C-1 (33 mg, 32%) como um sólido branco. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 7,16 - 7,02 (m, 3H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,27 (m, 1H), 4,12 (qd, J = 7,1, 1,0 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 12,3, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,24 (ddd, J = 12,2, 7,7, 4,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,92 (quin, J = 6,0 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,285 min.; LCMS (ES): m/z 521,2 [M+H] $^+$.

[00113] 1C-2. (3S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: A redução de 1B e subsequente purificação por meio de HPLC preparativa descrita por 1C-1 produziu 1C-2 (4,5 mg, 4,5%) como um sólido amarelo claro como uma mistura de diastereômeros. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,26 (ddd, J = 12,4, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,340 min.; LCMS (ES): m/z 521,2 [M+H] $^+$.

[00114] Exemplo 1: A uma solução em temperatura ambiente de 1C-1 (11,1 mg, 0,021 mmol) em EtOH (0,388 mL) foi adicionado NaOH aquoso a 1M (64 μL , 0,064 mmol). Após agitar por 1 hora, a reação foi concentrada sob vácuo e acidificada a pH ~2 com HCl aquoso a 1M. A mistura foi reconcentrada e o resíduo foi purificado por HPLC prepara-

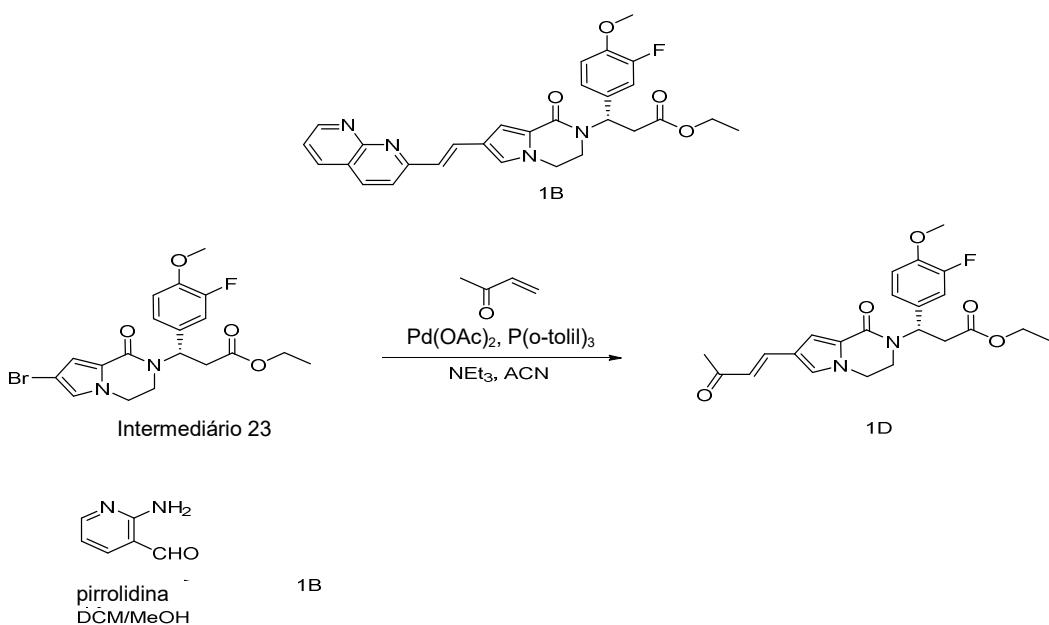
tiva (Column: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 CH₃CN:H₂O com 0,1% de TFA; Fase Móvel B: 95:5 CH₃CN:H₂O com 0,1% TFA; Gradiente: 10 a 50% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min.) para produzir o Exemplo 1 (5,5 mg, 52%) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (td, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (ddd, J = 12,9, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 4H), 1,88 (quin, J = 6,0 Hz, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,087 min.; LCMS (ES): m/z 493,1 [M+H]⁺

[00115] Exemplo 2: Exemplo 2 foi preparado como uma mistura de diastereômeros usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,66 (br. s., 1H), 7,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,27 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,75 (dt, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 1H). LCMS (ES): m/z 493,1 [M+H]⁺.

Preparação alternativa de 1B (1)

1B

(S,E)-3-(7-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila



[00116] 1D. (*S,E*)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(3-oxobut-1-en-1-il)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: 1D foi preparado usando o procedimento descrito por Int-1A. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 9,1, 6,9$ Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 3H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,31 (td, $J = 8,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,878 min.; LCMS (ES): m/z 429,1 [M+H] $^+$.

[00117] 1B: A uma solução de 1D (29,8 mg, 0,070 mmol) e pirrolidina (1,44 μL , 0,017 mmol) em DCM (0,070 mL) e MeOH (0,209 mL) foi adicionado 2-aminonicotinaldeído (8,49 mg, 0,070 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 17 horas, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex® Luna AXIA 5 u 21,2 x 100 mm, gradiente de 15 min, execução de 10 minutos, 20% a 100% de Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H_2O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0,1% de TFA) para produzir 8,4 mg do sal de TFA de 1B. Esse material foi dissolvido em MeOH (0,200 mL) e 40 mg de resina Dianion WA21J foram adicionados. Após agitação a temperatura ambiente por

1 hora, a resina foi removida por filtração e lavada bem com MeOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 1B (7,0 mg, 20%) como um óleo laranja. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 9,08 (br. s., 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 7,4, 4,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,582 min.; LCMS (ES): m/z 515,1 [M+H] $^+$.

Preparação alternativa de 1B (2)

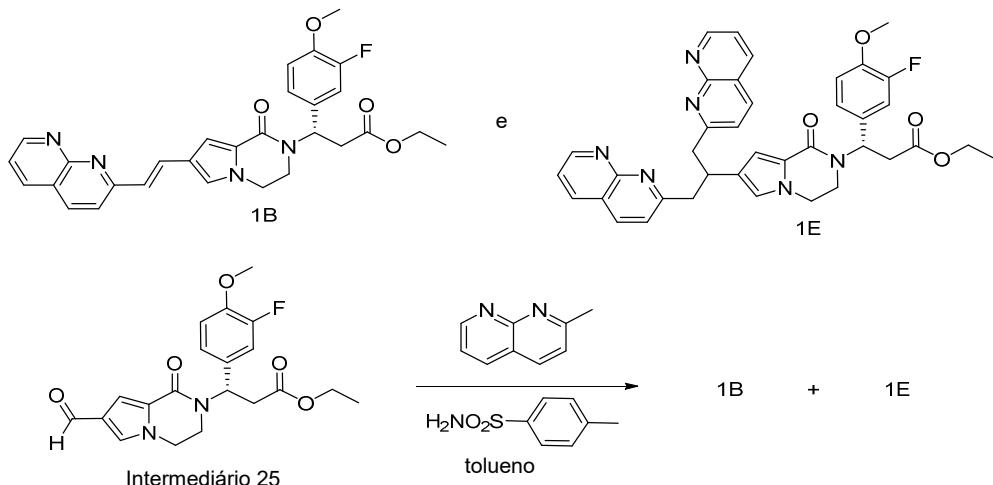
1B

(S,E)-3-(7-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila

e

1E

(S)-3-(7-(1,3-di(1,8-naftiridin-2-il)propan-2-il)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila



[00118] 1B e 1E: Uma solução de 2-Metil-1,8-naftiridina (0,037 g, 0,257 mmol), Intermediário 25 (0,100 g, 0,257 mmol) e 4-metilbenzenossulfonamida (0,044 g, 0,257 mmol) em tolueno (0,555 mL) foi agitada a 110 °C por 14 horas. Após resfriamento para a tem-

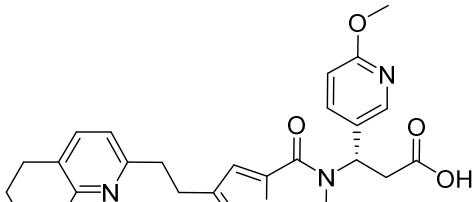
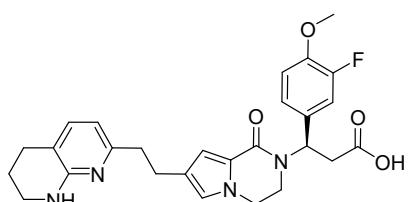
peratura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5 u 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, execução de 15 min, 10% a 100% de solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir sais de TFA de 1B e 1E, respectivamente. Esses sais foram dissolvidos individualmente em MeOH (1,000 mL) e 250 mg de resina Dianion WA21J foram adicionados. Após agitação a temperatura ambiente por 1 hora, a resina foi removida por filtração e lavada bem com MeOH. Os filtrados foram concentrados sob vácuo para produzir 1B (25,8 mg, 20%) como um óleo marrom-alaranjado e 1E (32,5 mg, 19%) como um óleo marrom, respectivamente.

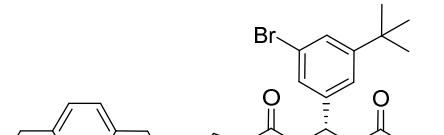
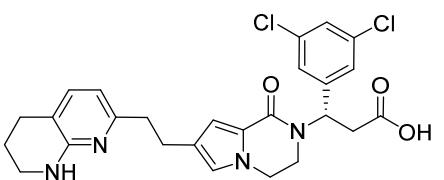
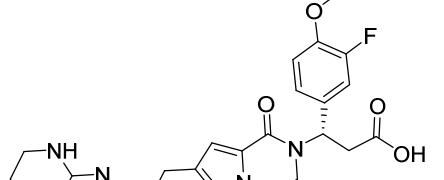
1B: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 9,06 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,32 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,430 min.; LCMS (ES): m/z 515,1 [M+H]⁺

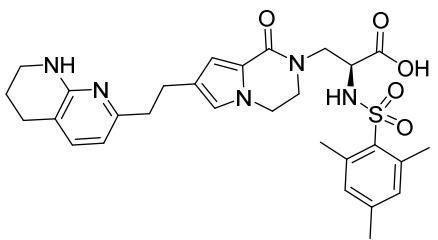
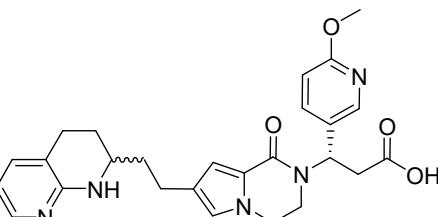
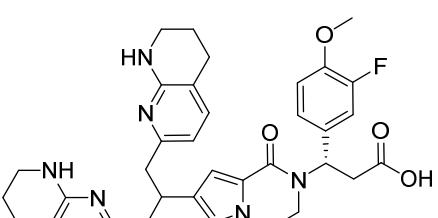
1E.: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 9,04 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 8,7, 7,3 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 5H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,430 min.; LCMS (ES): m/z 659,2 [M+H]⁺.

[00119] Os Exemplos na tabela a seguir (Tabela 2) foram preparados de maneira similar ao Exemplo 1. ¹H RMN foi medido em 500 MHz, DMSO-*d*₆, a menos que de outro modo indicado.

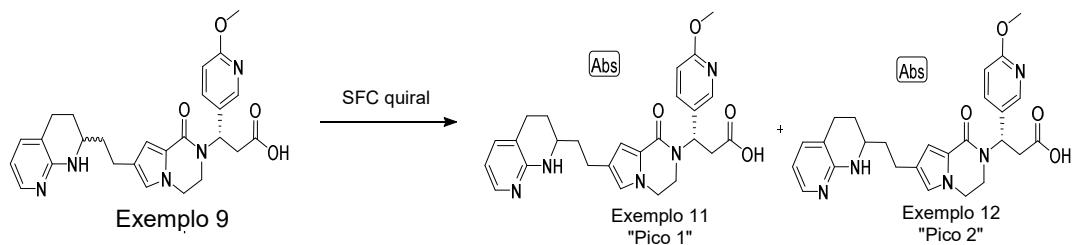
Tabela 2

Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
3	 <p>Ácido (<i>S</i>)-3-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1<i>H</i>)-il)propanoico</p>	^1H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 - 12,05 (m, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 6,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 3H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 2,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 4H), 2,60 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 476,3 [M+H] ⁺ .
4	 <p>Ácido (<i>R</i>)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1<i>H</i>)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,24 - 7,07 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,03 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> = 19,5, 13,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 3,23 (br. s., 2H), 3,16 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 15,1, 8,1 Hz, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 4H), 2,60 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 493,1 [M+H] ⁺

Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
5	 <p>Ácido (S)-3-(3-bromo-5-(tert-butyl)fenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,35 (br. s., 1H), 3,42 (br. s., 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 15,6, 7,9$ Hz, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 1,76 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS (ES): m/z 579,2 [M+H] ⁺ .
6	 <p>Ácido (S)-3-(3,5-dichlorofenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (s, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,39 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,58 - 6,49 (m, 2H), 5,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,99 (br. s., 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,36 (br. s., 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,00 (dd, $J = 16,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 1,80 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 513,0 [M+H] ⁺ .
7	 <p>Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(6-metil-1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (br. s., 1H), 7,23 - 7,04 (m, 4H), 6,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,85 (br. s., 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (br. s., 1H), 3,13 (br. s., 1H), 3,06 (dd, $J = 15,1, 7,6$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 15,3, 8,2$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 507,1 [M+H] ⁺ .

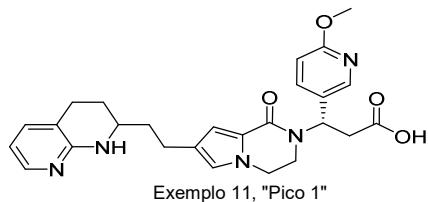
Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
8	 <p>Ácido (S)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-((2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (br. s., 1H), 6,85 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,55 - 6,41 (m, 2H), 4,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,85 (br. s., 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,34 (br. s., 2H), 2,98 (s, 2H), 2,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,67 (br. s., 3H), 2,48 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 566,5 [M+H] $^+$.
9	 <p>Ácido (3S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,65, 4,95 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,42, 8,58 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,16 Hz, 1H), 6,73-6,82 (m, 2H), 6,54 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 4,84, 7,04 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,02 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 3,89-4,05 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 7,48, 14,75 Hz, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H). LCMS (ES): m/z 476,3 [M+H] $^+$.
10	 <p>Ácido (S)-3-(7-(1,3-bis(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propan-2-il)-1-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico</p>	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,95 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 6,17 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,00 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 3,21 (br s, 4H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,02 (br dd, J = 15,4, 7,8 Hz, 1H), 2,87 (br dd, J = 15,1, 7,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 1,77 - 1,65 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 639,0 [M+H] $^+$.

Separação de diastereômeros de Exemplo 9.



Exemplo 11, Pico 1

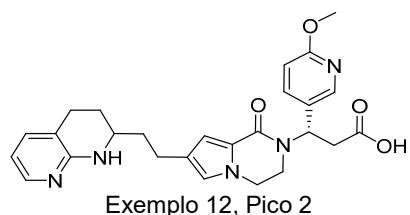
Ácido (3S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00120] Exemplo 11: Separação SFC quiral de Exemplo 9 (Dionex Ultimate 3000; Coluna: Chiralpak ID 21 x 250 mm, 5 mícrons; Fase móvel: Acetato de amônio a 10 mM em (50% de MeOH, 50% de Acetonitrila); Condições de fluxo: 20 mL/min.; Comprimento de onda do detector: 220 nm; Detalhes da injeção: 600 uL de 40 mg/mL em MeOH) produziu o Exemplo 11 como um sólido branco como um único diastereômero. Pico 1, pico de eluição mais rápido. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,53, 8,69$ Hz, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,43 (d, $J = 7,04$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 6,61 (t, $J = 6,16$ Hz, 1H), 6,24 (t, $J = 8,03$ Hz, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,71-2,99 (m, 4H), 2,61 (t, $J = 7,70$ Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H). LCMS (ES): m/z 476,4 [M+H]⁺.

Exemplo 12, Pico 2

Ácido (3S)-3-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico

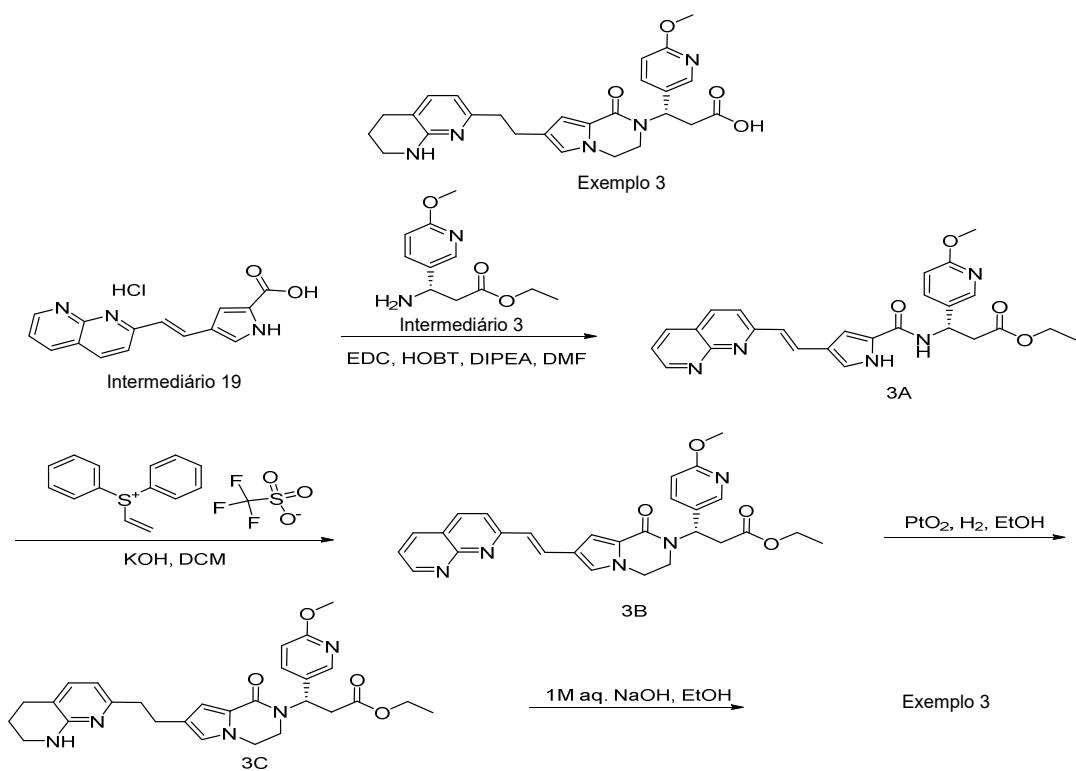


[00121] Exemplo 12: Separação SFC quiral de Exemplo 9 (Dionex Ultimate 3000; Coluna: Chiralpak ID 21 x 250 mm, 5 mícrons; Fase móvel: Acetato de amônio a 10 mM em (50% MeOH, 50% Acetonitrila); Condições de fluxo: 20 mL/min.; Comprimento de onda do detector: 220 nm; Detalhes da injeção: 600 uL de 40 mg/mL em MeOH) produziu Exemplo 12 como um sólido branco como um único diastereômero. Pico 2, pico de eluição mais lento. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,53, 8,69 Hz, 1H), 7,57-7,70 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,26 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,84 Hz, 2H), 6,58 (br. s., 1H), 6,25 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H). LCMS (ES): m/z 476,4 [M+H]⁺.

Preparação alternativa de Exemplo 3.

Exemplo 3

Ácido (S)-3-(6-metoxipirimidin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-di-hidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00122] 3A. (S,E)-3-(4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinyl)-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila. 3A foi preparado usando o procedimento descrito para 1A. ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br. s., 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 3H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 - 5,32 (m, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Méodo #2): 1,332 min.; LCMS (ES): m/z 472,7 [M+H]⁺.

[00123] 3B. (S,E)-3-(7-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinyl)-1-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila. A uma solução a 0 °C de 3A (0,250 g, 0,530 mmol) em DCM (35,3 mL) foi adicionado KOH (0,074 g, 1,33 mmol). Após agitação por 10 min, uma solução de triflato de difenilsulfônio (0,231 g, 0,636 mmol) em DCM (8,83 mL) foi adicionado gota a gota e a agitação foi continuada a 0° C por 10 min. O banho de gelo foi removido e a reação foi

agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada CELITE®, o filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Luna-AXIA C18 21,5 x 250 mm 5 µm, gradiente de 25 min, execução de 31 minutos, 15% a 100% de Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 10 mM de NH₄OAc, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H₂O - 10 mM de NH₄OAc) para produzir 3B (0,168 g, 64%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 8,98 (dd, *J* = 4,4, 1,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (ddd, *J* = 12,9, 7,2, 4,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,438 min.; LCMS (ES): m/z 498,4 [M+H]⁺.

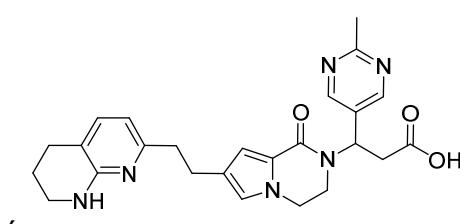
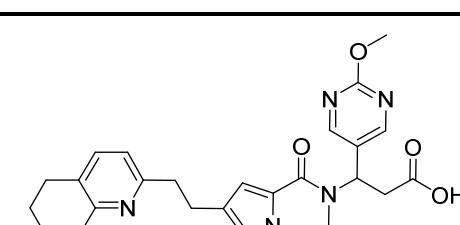
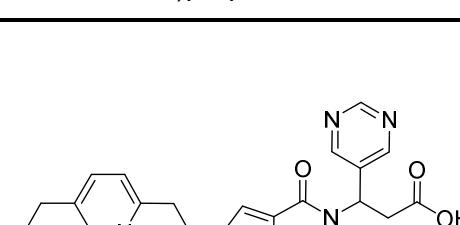
[00124] 3C. (S)-3-(6-metoxipirimidin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila, 2 TFA. A uma solução de 3B (30 mg, 0,060 mmol) em EtOH (1,10 mL) foi adicionado e PtO₂ (2,7 mg, 0,012 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de H₂ (1 atm., balloon) por 5 horas. A suspensão foi filtrada por meio de uma almofada de CELITE®, o filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, execução de 12 min, 10% a 100% de Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir 3C (36,6 mg, 83%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d,

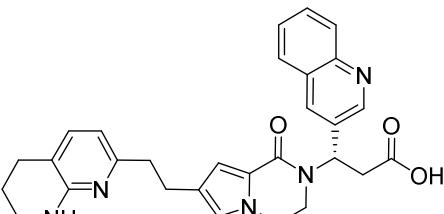
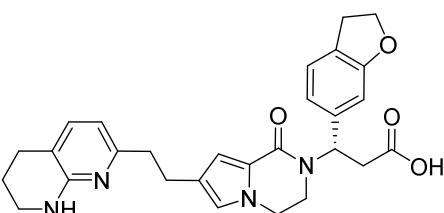
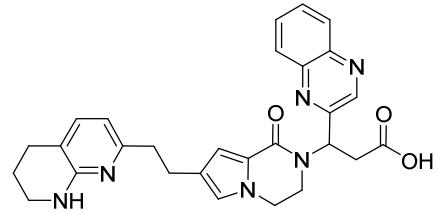
$J = 1,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 3H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,33 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 3H). LCMS (ES): m/z 504,2 [M+H]⁺.

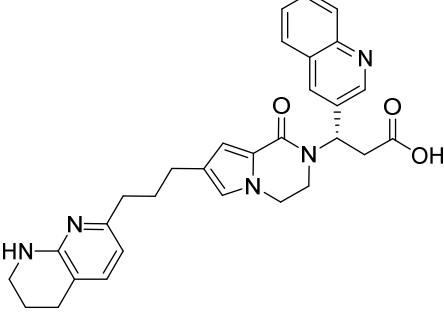
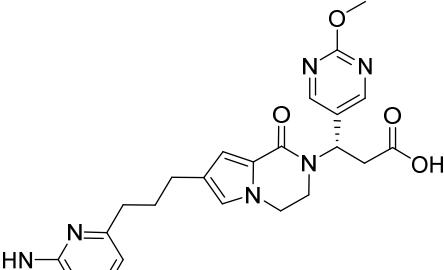
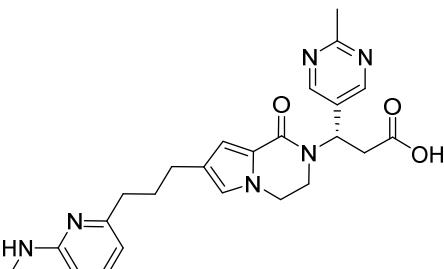
[00125] Exemplo 3: Exemplo 3 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (br. s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,30 - 6,24 (m, 2H), 6,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Hz, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,245 min.; LCMS (ES): m/z 476,5 [M+H]⁺

[00126] Os exemplos na tabela a seguir (tabela 3) foram preparados de maneira semelhante à preparação alternativa do exemplo 3. ^1H RMN foi medido em 500 MHz, DMSO- d_6 a menos que de outro modo indicado.

Tabela 3

Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
13	 <p>Ácido (\pm)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,31 (br. s., 1H), 6,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 3,23 (br. s., 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 4H), 2,61 - 2,57 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 461,2 [M+H] ⁺ .
14	 <p>Ácido (\pm)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,24 (br. s., 3H), 3,08 (br. s., 1H), 2,97 (br. s., 1H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 477,1 [M+H] ⁺ .
15	 <p>Ácido (\pm)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(pirimidin-5-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,96 - 5,86 (m, 1H), 4,00 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,39 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H), 2,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,65 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 5,5 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 447,1 [M+H] ⁺ .

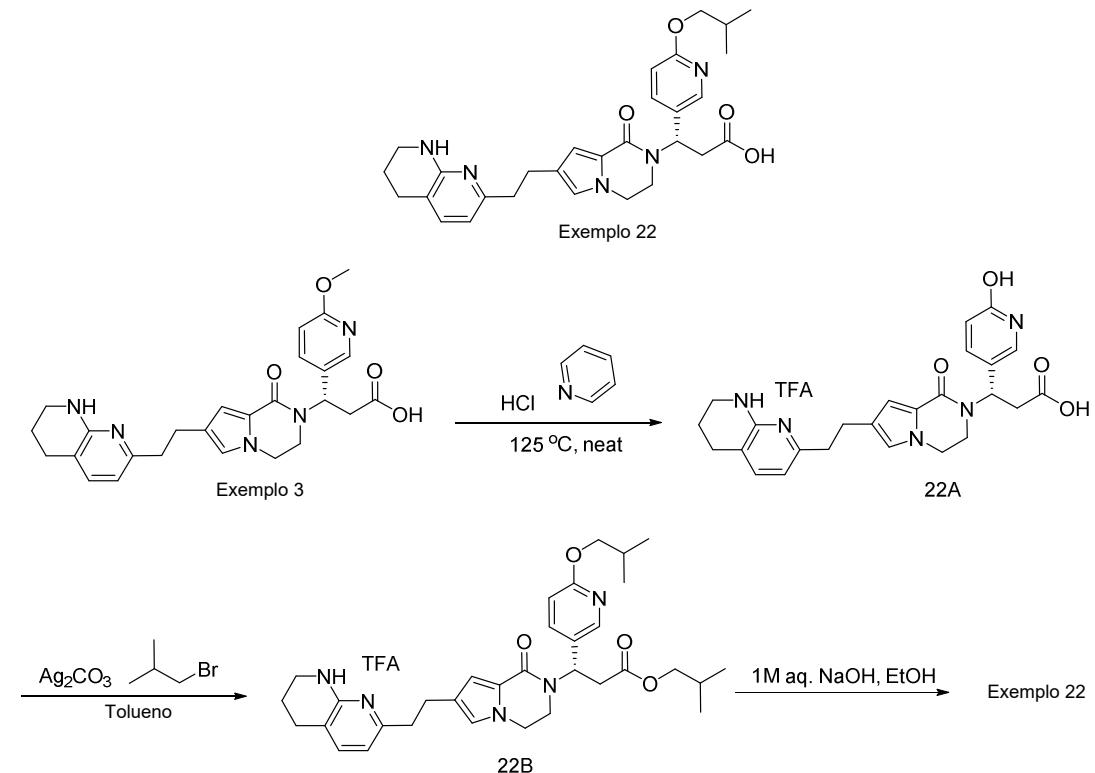
Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
16	 <p>Ácido (S)-3-(1-Oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,28 (br. s., 1H), 7,94 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,29 - 6,15 (m, 2H), 3,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (br. s., 1H), 3,29 - 3,12 (m, 4H), 2,94 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 1,69 (d, J = 5,2 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 496,2 [M+H] ⁺ .
17	 <p>Ácido (S)-3-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)propanoico, TFA</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,02 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,37 (br. s., 1H), 3,21 - 3,07 (m, 3H), 3,01 (dd, J = 15,4, 7,9 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 4H), 1,80 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 487,1[M+H] ⁺ .
18	 <p>Ácido (\pm)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinoxalin-2-il)propanoico, TFA</p>	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (br dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 16,2, 7,4 Hz, 1H), 2,92 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,94 (quin, J = 5,9 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 497,4 [M+H] ⁺ .

Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
19	 <p>Ácido (S)-3-(1-oxo-7-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)propanoico</p>	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (br. s., 1H), 8,32 (br. s., 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,11 (br. s., 1H), 4,03 (br. s., 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,68 (br. s., 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 2,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 510,5 [M+H] ⁺ .
20	 <p>Ácido (S)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-(1-oxo-7-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)propanoico</p>	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 - 8,56 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,90 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 3H), 3,62 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (br s, 2H), 3,13 (br dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,59 (br t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,42 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (br t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 491,4 [M+H] ⁺ .
21	 <p>Ácido (S)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-3-(1-oxo-7-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)propanoico</p>	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,91 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,22 (br s, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 5H), 2,41 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 475,5 [M+H] ⁺ .

Exemplo 22

Ácido (S)-3-(6-isobutoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-

1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00127] 22A. Ácido (S)-3-(6-hidroxipirimidin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoico, TFA: Exemplo 3 (25 mg, 0,053 mmol) e o cloridrato de piridina (75 mg, 0,65 mmol) foi agitado em um frasco de reação selado a 125 °C por 7,5 min. (fusão líquida). A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, execução de 12 min, 0% a 100% de Solvente B = 90% de ACN - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de ACN - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir 22A (23 mg, 63%) como um sólido claro.

- 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 1,94 (dd, $J = 6,2, 5,4$ Hz, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2) 0,823 min.; LCMS (ES): m/z 462,3 [M+H]⁺.

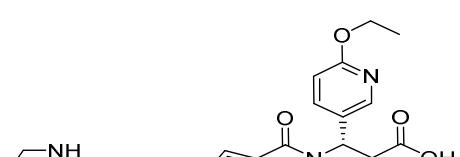
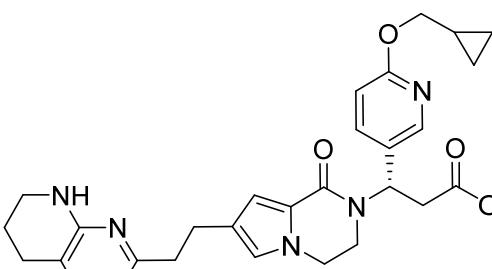
[00128] 22B. (S)-3-(6-isobutoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de isobutila, TFA: Carbonato de prata (104 mg, 0,377 mmol) foi adicionado a uma solução de 22A (26,0 mg, 0,038 mmol) em Tolueno (0,510 mL) e a mistura de reação agitada a 80 °C em um frasco de reação selado por 22 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a reação foi filtrada por meio de uma almofada de CELITE®, o filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (XBridge Prep C18 5u OBD 19 x 100 mm, gradiente de 10 min, execução de 15 min, 5% a 100% de Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir 22B (2,8 mg, 9,3%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 2H), 2,81 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,06 (dt, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,87 (dd, $J = 6,7, 2,9$ Hz, 6H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2) 1,633 min.; LCMS (ES): m/z 574,5 [M+H]⁺.

[00129] Exemplo 22: Exemplo 22 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,18 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,11 - 4,00

(m, 3H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,70 (ddd, $J = 12,9, 6,9, 4,4$ Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,81 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,06 (dt, $J = 13,3, 6,8$ Hz, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,707 min.; LCMS (ES): m/z 518,5 [M+H]⁺

[00130] Os exemplos na tabela a seguir (tabela 4) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 22. ¹H RMN foi medido em 500 MHz, CD₃OD a menos que de outro modo indicado.

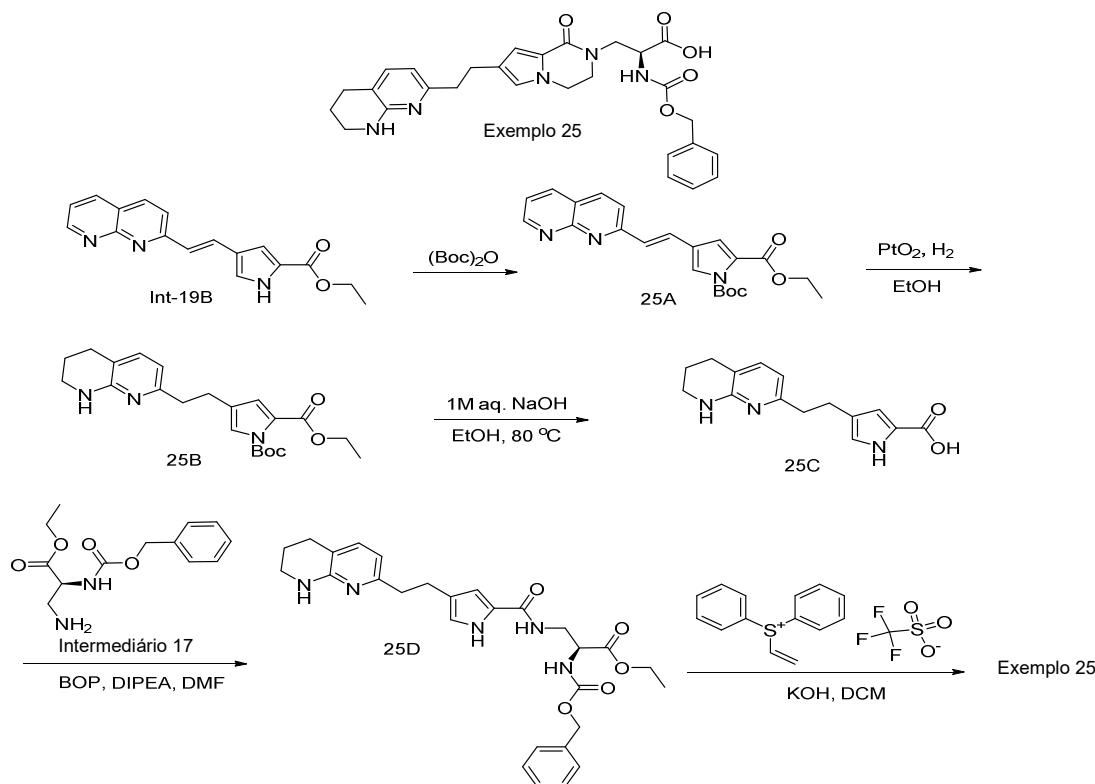
Tabela 4

Exemplo No.	Estrutura e Nome	Dados Analíticos
23	 Ácido (S)-3-(6-ethoxypyridin-3-yl)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrazin-2(1H)-yl)propanoico	¹ H RMN (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 6,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 6H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 490,2 [M+H] ⁺ .
24	 Ácido (S)-3-(6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)ethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrazin-2(1H)-yl)propanoico	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (br s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,71 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,11 (br d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,65 (br d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 6,34 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 4,07 (br d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,02 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,80 - 2,56 (m, 4H), 1,99 - 1,74 (m, 2H), 1,41 - 1,17 (m, 4H), 0,95 - 0,84 (m, 1H), 0,66 - 0,46 (m, 2H), 0,32 (br d, $J = 4,7$ Hz, 1H). LCMS (ES): m/z 516,2 [M+H] ⁺ .

Exemplo 25

Ácido (S)-2-(((benzilóxi)carbonil)amino)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-

hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00131] 25A. (E)-4-(2-(1,8-naftiridin-2-il)vinil)-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(Terc-butil) 2-ethila: A uma solução de Int-19B (2,50 g, 8,52 mmol) em ACN (17,2 mL) foi adicionado DMAP (0,104 g, 0,852 mmol) e BOC₂O (2,42 g, 11,1 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, a reação foi interrompida bruscamente com NH₄Cl saturado e diluído com EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃, água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM:EtOAc, 100:0 a 50:50) para produzir 25A (2,40 g, 72%) como um sólido verde claro. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 9,09 (dd, J = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,973 min.; LCMS (ES): m/z 394,2 [M+H]⁺.

[00132] 25B. 4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(Terc-butil) 2-etila: A uma solução de 25A (2,40 g, 6,10 mmol) em EtOH (81 mL) foi adicionado PtO₂ (0,277 g, 1,22 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (1 atm, balão) por 3,5 horas. A suspensão foi filtrada por meio de uma almofada de CELITE®, o filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM:MeOH, 100:0 a 95:5) para produzir 25B (1,46 g, 60%) como um óleo laranja. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92 (quin, J = 6,0 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7 ,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Méodo #2): 2,080 min.; LCMS (ES): m/z 400,3 [M+H]⁺.

[00133] 25C. Ácido 4-(2-(5,6,7,8-Tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirrol-2-carboxílico, HCl: uma solução de NaOH (1,50 g, 37,5 mmol) em água (2,78 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução em temperatura ambiente de 25B (5,00 g, 12,5 mmol) em EtOH (52,8 mL). A reação foi aquecida para 80 °C e agitada por 2 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o EtOH foi removido sob vácuo e o resíduo foi acidificado a pH ~6 com HCl a 1 M aquoso. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo. Esse material foi dissolvido em HCl a 4M em Dioxano (2 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 5 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para produzir 25C (2,03 g, 53%) como um sólido laranja como o sal HCl. O filtrado foi concentrado sob vácuo e depois purificado por cromatografia ISCO de fase reversa (coluna de 50 g - cartucho de sílica-gel HPC 18 Aq, execução de 24 minutos) e eluído com um gradiente de 10% de ACN/H₂O/TFA (5%/95%/0,05%) a 100% de ACN/H₂O/TFA (95%,5%/0,05%) para produzir 25C (0,679 g, 14%)

como um sólido laranja tal como o sal TFA. ^1H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 2H), 6,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,68 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 0,930 min.; LCMS (ES): m/z 272,1 [M+H]⁺.

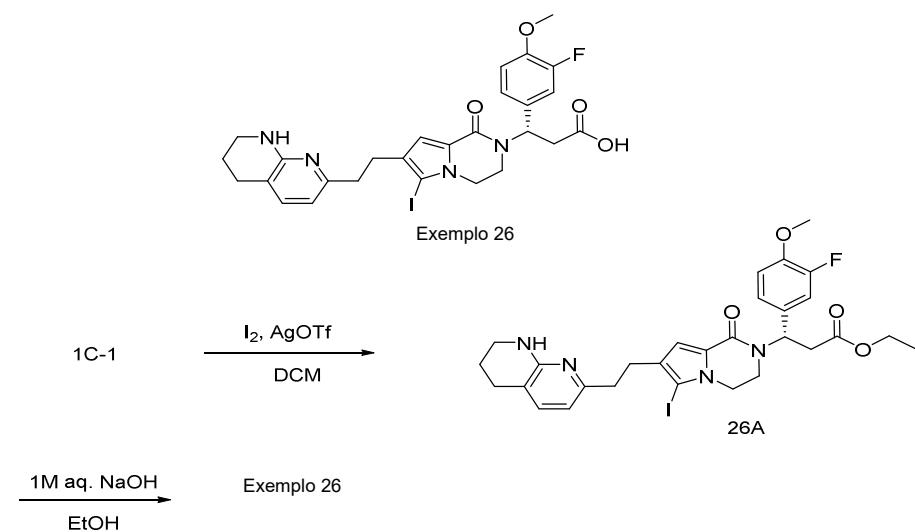
[00134] 25D. (S)-2-(((benzilóxi)carbonil)amino)-3-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanoato de etila, TFA: A uma solução de 25C (sal de HCl) (0,750 g, 2,44 mmol) e Intermediário 17 (0,738 g, 2,44 mmol) em DMF (4,65 mL) foram adicionados BOP (1,62 g, 3,66 mmol) e DIPEA (2,13 mL, 12,2 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM : MeOH, 100:0 a 90:10) para produzir 25D (1,1 g, 87%) com um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (br. s., 1H), 7,97 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,35 (br. s., 1H), 6,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,25 (br. s., 2H), 2,69 (s, 4H), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,815 min.; LCMS (ES): m/z 520,3 [M+H]⁺.

[00135] Exemplo 25. A uma solução a 0 °C de 25D (50 mg, 0,067 mmol) em DCM (4,50 mL) foi adicionado KOH (16,9 mg, 0,301 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C por 10 min. Uma solução de triflato de difenilvinilsulfônio (29,1 mg, 0,080 mmol) em DCM (1,12 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min. O banho de gelo foi removido e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. A mistura de reação foi filtrada por meio de

uma almofada de CELITE®, o filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 min, execução de 12 minutos, 5% a 100% de Solvente B = 90% de ACN - 10% de H₂O - 0,1% de TFA, Solvente A = 10% de ACN - 90% de H₂O - 0,1% de TFA) para produzir Exemplo 25 (17,3 mg, 40%) como um sólido branco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 2H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 3H), 3,80 (dd, J = 13,9, 9,5 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,79 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,93 (quin, J = 5,9 Hz, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,467 min.; LCMS (ES): m/z 518,4 [M+H]⁺.

Exemplo 26

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(6-iodo-1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



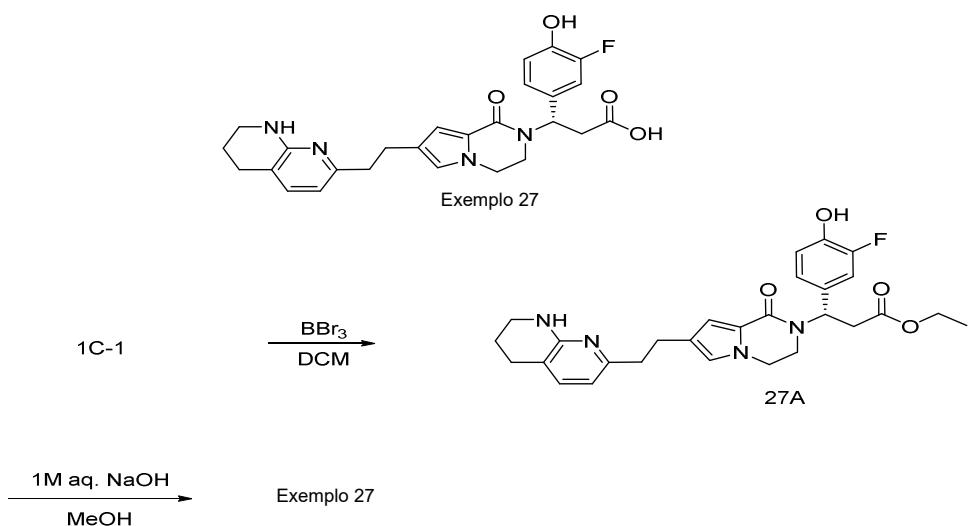
[00136] 26A. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(6-iodo-1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: I₂ (0,024 g, 0,096 mmol) foi adicionado porção a porção a uma solução a 5 °C de 1C-1 (0,050 g,

0,096 mmol) e trifluoroacetato de prata (0,021 g, 0,096 mmol) em DCM (1,0 mL). Após agitação a 5 °C durante 1 hora, a reação foi aquecida para a temperatura ambiente a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com 5% de Na₂S₂O₃ (2x) seguido por água. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase Móvel B: 95:5 acetonitrila : água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 41 a 77% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 8 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min.) para produzir 26A (23 mg, 35%) como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 7,6, 4,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,27 (ddd, J = 12,5, 7,7, 4,3 Hz, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,90 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,620 min.; LCMS (ES): m/z 647,1 [M+H]⁺.

[00137] Exemplo 26: Exemplo 26 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,05 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,47 (br. s., 1H), 3,39 (br. s., 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 4H), 1,81 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 619,3 [M+H]⁺.

Exemplo 27

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-

il)propanoico

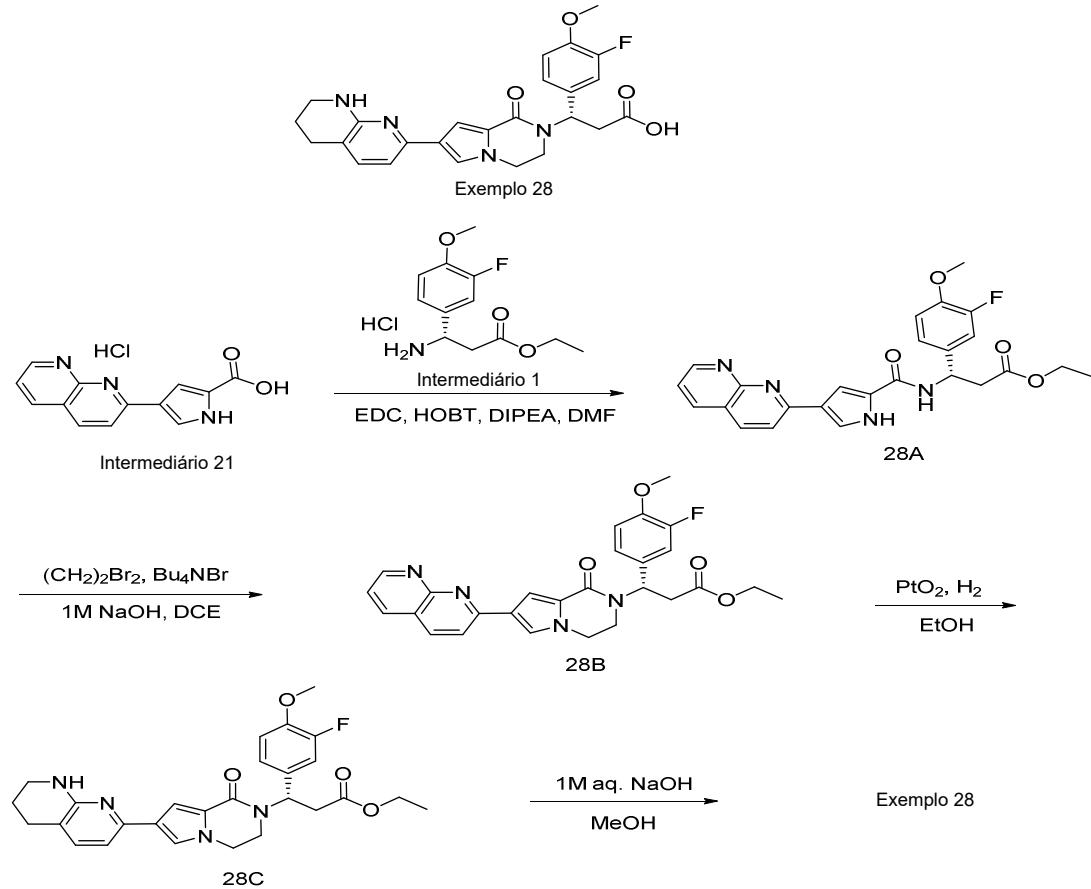
[00138] 27A. (*S*)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)ethyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: Tribromoborano (1,0 M em hexanos) (0,958 mL, 0,958 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução a 0 °C de 1C-1 (0,050 g, 0,096 mmol) em DCM (0,915 mL). Após agitação a 0 °C durante 30 minutos, a reação foi lentamente interrompida com EtOH. A mistura foi diluída com DCM e cuidadosamente lavada com NaHCO₃ saturado. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso, concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por Prep. HPLC Preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 minutos, execução de 12 minutos, 10% a 100% de Solvente B = 90% de ACN - 10% de H₂O-0,1% de TFA, Solvente A = 10% de ACN - 90% de H₂O-0,1% de TFA) para produzir 27A (22,1 mg, 45%) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 4,11 (qd, J = 7,1, 1,2 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,25 (ddd, J = 12,4, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 4H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC

(Método #1): 2,062 min.; LCMS (ES): m/z 507,1 [M+H]⁺.

[00139] Exemplo 27. O Exemplo 27 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 - 11,76 (m, 1H), 10,09 - 9,61 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 12,4, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 13,0, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 2,93 (br. s., 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,72 - 2,56 (m, 6H), 1,78 - 1,68 (m, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,188 min.; LCMS (ES): m/z 479,2 [M+H]⁺.

Exemplo 28

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



28A. (S)-3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamido)-3-(3-fluoro-

4-metoxifenil)propanoato de etila: 28A foi preparado usando o procedimento descrito para 1A. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,93 (br. s., 1H), 8,99 (dd, J = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 6,99 (m, 3H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,395 minutos; LCMS (ES): m/z 463,1 [M+H] $^+$.

[00140] 28B. (S)-3-(7-(1,8-naftiridin-2-il)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: 28B foi preparado usando o procedimento descrito para 1B. ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,11 - 9,04 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 1H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,438 min.; LCMS (ES): m/z 489,1 [M+H] $^+$.

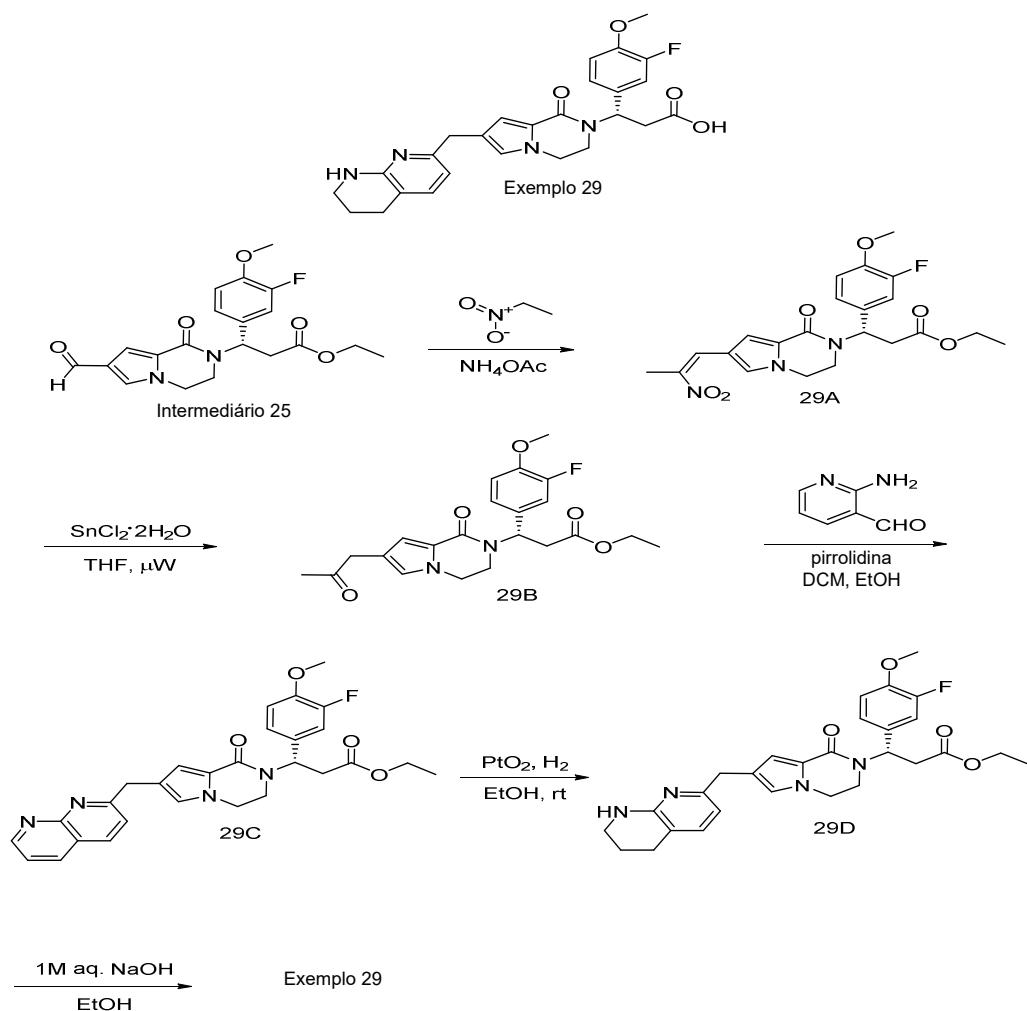
28C. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: A uma solução de 28B (70,4 mg, 0,144 mmol) em EtOH (3,90 mL) foi adicionado PtO₂ (6,56 mg, 0,029 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de H₂ (1 atm., balão) durante 5 horas. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 28C (63 mg, 88%) sob um sólido amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (ES): m/z 493,2 [M+H] $^+$.

[00141] Exemplo 28: O Exemplo 28 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,83 - 11,59 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,1 Hz,

1H), 7,14 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,4, 7,7$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 15,4, 8,3$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 465,1 [M+H]⁺.

Exemplo 29

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00142] 29A. (S,Z)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(7-(2-nitroprop-1-en-1-il)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila:
Uma solução de Intermediário 25 (0,215 g, 0,554 mmol) e NH₄OAc (0,043 g, 0,554 mmol) em nitroetano (1,11 mL, 15,5 mmol) foi agitada

a 110 °C durante 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos : EtOAc, 100:0 a 0:100) para produzir 29A (0,204 g, 83%) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (ddd, *J* = 12,2, 7,4, 4,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,33 (ddd, *J* = 12,4, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 2,482 minutos; LCMS (ES): m/z 446,3 [M+H]⁺.

[00143] 29B. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(2-oxopropil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: Uma mistura de 29A (0,204 g, 0,458 mmol) e Di-hidrato de Cloreto de Estanho (II) (1,03 g, 4,58 mmol) em THF (2,05 mL) foi agitada a 100 °C sob μW irradiação durante 10 min. A mistura de reação foi diluída com uma mistura de 1:1 (25 mL) de água e DCM e filtrada através de uma almofada CELITE®. O filtrado foi cuidadosamente lavado com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidroso e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos : EtOAc, 100:0 a 25:75) para produzir 29B (97 mg, 51%) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (dd, *J* = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 3H), 3,27 (ddd, *J* = 12,2, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,958 min.; LCMS (ES): m/z 417,3 [M+H]⁺.

[00144] 29C. (S)-3-(7-((1,8-naftiridin-2-il)metil)-1-oxo-3,4-di-

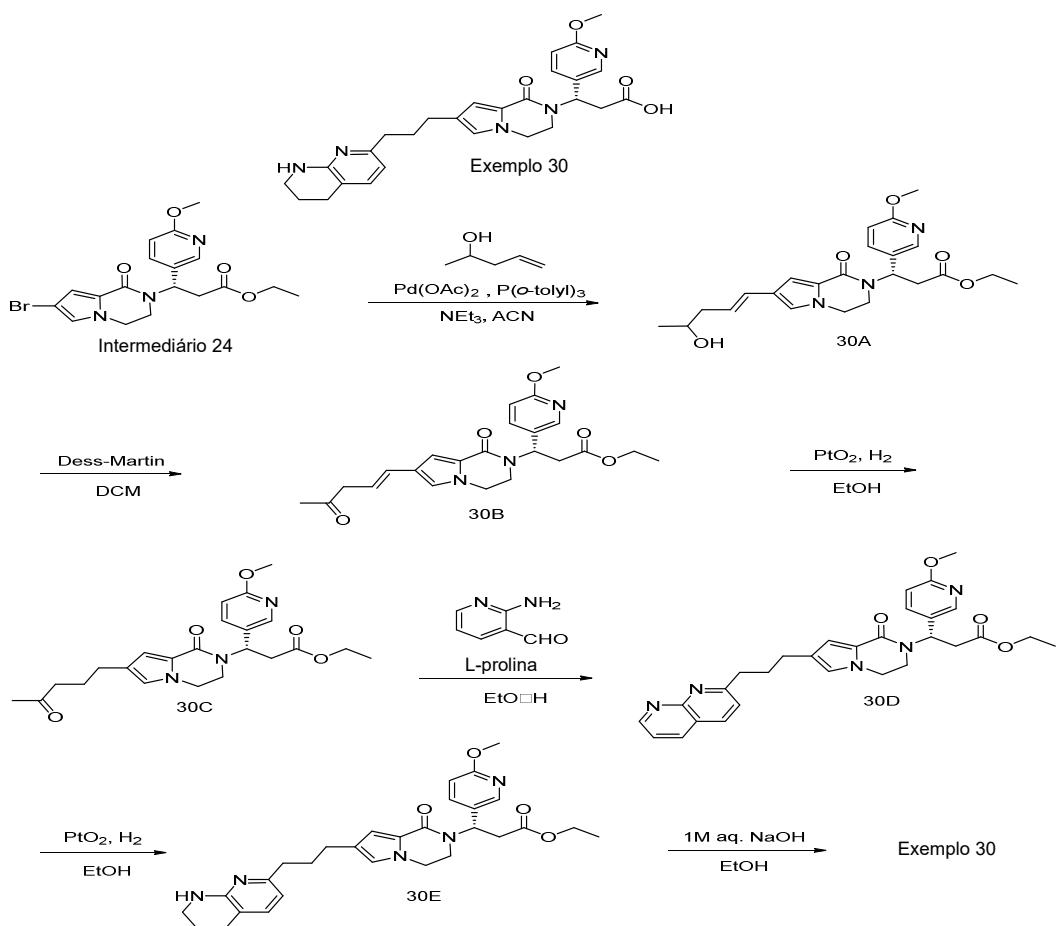
hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: 29C foi preparado usando o procedimento descrito para Int-22D. Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,618 min.; LCMS (ES): m/z 503,4 [M+H]⁺.

[00145] 29D. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: 29D foi preparado usando o procedimento descrito para 28C. LCMS (ES): m/z 507,3 [M+H]⁺.

[00146] Exemplo 29: O Exemplo 29 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,06 (td, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,87 (quin, J = 5,9, Hz, 2H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,383 min.; LCMS (ES): m/z 479,2 [M+H]⁺.

Exemplo 30

Ácido (S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoico



[00147] 30A. (3*S*)-3-((*E*)-4-hidroxipent-1-en-1-il)-1-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila: 30A foi preparado usando o procedimento descrito para Int-1A. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,39 - 6,23 (m, 2H), 5,95 (dd, $J = 15,4$, 8,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 5H), 3,61 (ddd, $J = 12,3$, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 6H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,587 min.; LCMS (ES): m/z 428,3 [M+H]⁺.

[00148] 30B. (*S,E*)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(4-oxopent-1-en-1-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: Periodinano Dess-Martin (0,089 g, 0,211 mmol) foi adicionado a uma solução de 30A (0,075 g, 0,175 mmol) em DCM (1,64 mL). Após agi-

tação em temperatura ambiente durante 1 hora, a reação foi diluída com dietil éter e filtrada através de uma almofada CELITE®. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, DCM:EtOAc, 100:0 a 0:100) para produzir 30B (41,1 mg, 55%) como um sólido laranja. LCMS (ES): m/z 426,3 [M+H]⁺.

[00149] 30C. (S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(4-oxopentil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: 30C foi preparado usando o procedimento descrito para 28C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (td, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 4H), 3,58 (ddd, J = 12,3, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J = 12,3, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,45 (td, J = 7,3, 3,6 Hz, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,717 min.; LCMS (ES): m/z 428,3 [M+H]⁺.

[00150] 30D. (S)-3-(7-(3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de etila: 30D foi preparado usando o procedimento descrito para Int-19E. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (td, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,27 (ddd, J = 12,4, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 4H), 2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,15 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 - 1,26 (m, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,342 min.; LCMS (ES): m/z 514,4 [M+H]⁺.

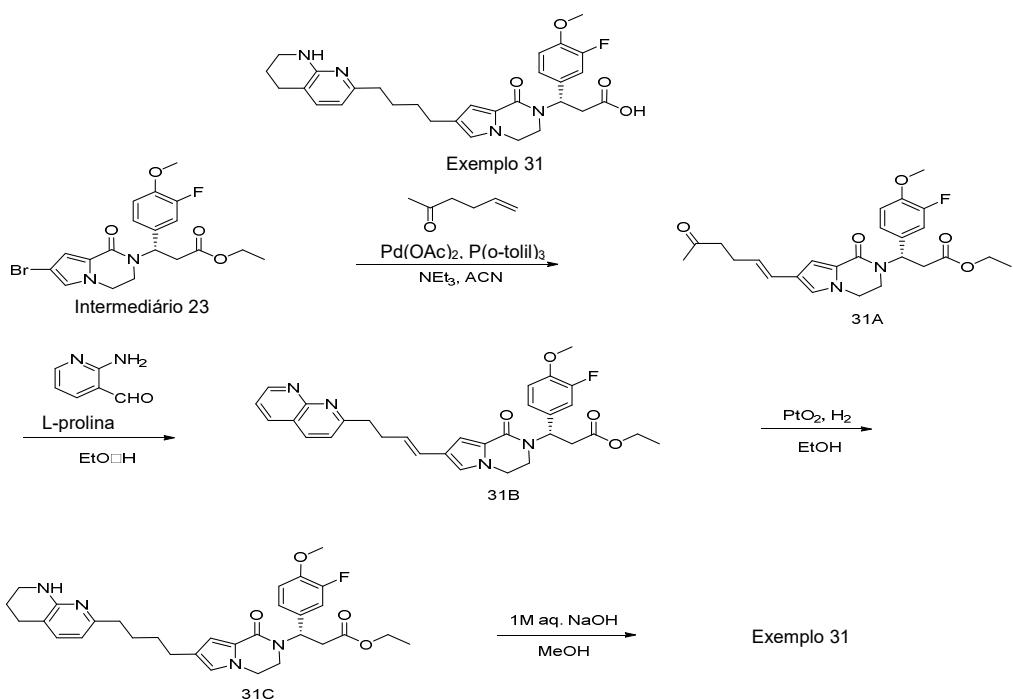
[00151] 30E. (S)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(1-oxo-7-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-

il)propanoato de etila: 30E foi preparado usando o procedimento descrito para 28C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,29 - 6,21 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 7,6, 4,5$ Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 4H), 3,58 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,29 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 4H), 2,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,612 min.; LCMS (ES): m/z 518,4 [M+H] $^+$.

[00152] Exemplo 30: O Exemplo 30 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 14,57 (br. s., 1H), 9,47 (br. s., 1H), 8,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 10,0, 5,6$ Hz, 1H), 4,01 (td, $J = 8,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,49 (br. s., 2H), 3,29 (ddd, $J = 12,3, 7,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 4H). Tempo de retenção por HPLC (Método #2): 1,290 min.; LCMS (ES): m/z 490,1 [M+H] $^+$.

Exemplo 31

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico



[00153] 31A. (*S,E*)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(5-oxohex-1-en-1-il)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)propanoato de etila: 31A foi preparado usando o procedimento descrito para Int-1A. Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 3,068 min.; LCMS (ES): m/z 457,2 [M+H]⁺.

[00154] 31B. (*S,E*)-3-(7-(4-(1,8-naftiridin-2-il)but-1-en-1-il)-1-oxo-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etila: Uma solução de 31A (17,7 mg, 0,039 mmol), 2-aminonicotinaldeído (6,16 mg, 0,050 mmol) e L-prolina (4,46 mg, 0,039 mmol) em EtOH (0,194 mL) foi agitada ao refluxo durante 18 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 mm, gradiente de 10 minutos, execução de 12 minutos, 0% a 100% de Solvente B = 90% MeOH-10% de H_2O -0,1% de TFA, Solvente A = 10% MeOH-90% de H_2O -0,1% de TFA) para produzir 21,2 mg do sal de TFA de 31B. Este material foi dissolvido em MeOH (0,250 mL) e 100 mg de resina Dianion WA21J foram adicionados. Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, a resina foi removida por filtração e bem lavada com

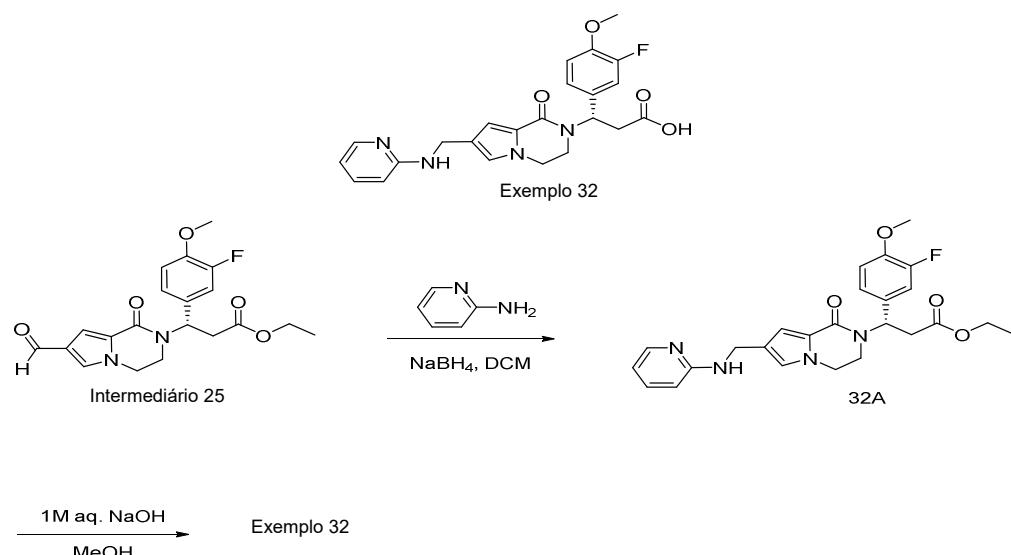
MeOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 31B (15,0 mg, 71%) como um sólido amarelo. LCMS (ES): m/z 543,3 [M+H]⁺.

[00155] 31C. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de etila: 31C foi preparado usando o procedimento descrito para 28C. Tempo de retenção por HPLC (Método #1): 2,660 min.; LCMS (ES): m/z 549,3 [M+H]⁺.

[00156] Exemplo 31: O Exemplo 31 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 - 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H), 3,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,72 (br. s., 2H), 1,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 521,5 [M+H]⁺.

Exemplo 32:

Ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoico, TFA



[00157] 32A. (S)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-oxo-7-((piridin-2-ilamino)metyl)-3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)propanoato de

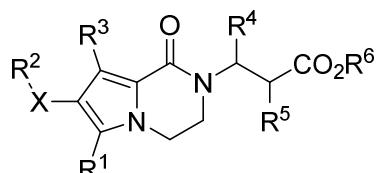
etila: Uma mistura de Intermediário 25 (10 mg, 0,026 mmol), piridin-2-amina (2,42 mg, 0,026 mmol) e NaBH₄ (1,95 mg, 0,051 mmol) em DCM (0,257 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura de reação foi bruscamente interrompida com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidroso, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir 32A (11,2 mg, 93 %) como um óleo amarelo bruto que foi usado na etapa seguinte sem nova purificação. LCMS (ES): m/z 467,1 [M+H]⁺.

[00158] Exemplo 32: O Exemplo 32 foi preparado usando o procedimento descrito para o Exemplo 1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (br t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 4H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,79 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,02 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,17 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,91 (br dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H). LCMS (ES): m/z 439,4 [M+H]⁺.

[00159] Outros aspectos da invenção devem se tornar evidentes no curso das descrições acima de formas de realização exemplares que são dadas para ilustração da invenção e não se destinam a limitar a mesma. A presente invenção pode ser representada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou atributos essenciais da mesma. Esta invenção abrange todas as combinações de aspectos preferidos da invenção mencionados aqui. Entende-se que quaisquer e todas as formas de realização da presente invenção podem ser tomadas em conjunto com qualquer outra forma ou formas de realização para descrever formas de realização adicionais. Entende-se também que cada elemento individual das formas de realização é sua própria forma de realização independente. Além disso, qualquer elemento de uma forma de realização deve ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer forma de realização para descrever uma forma de realização adicional.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I



I

onde:

X é uma ligação, -O-, -S-, -NR⁷-, alquíleno, alquíleno-óxi, alquilenotio, ou alquíleno-NR⁷-;

R¹ é hidrogênio, halo, ou alquila;

R² é guanidinila, (di-hidroimidazolil)amino, (imidazolil)amino, (tetra-hidropirimidiil)amino, (piridinil)amino, (benzoimidazolil)amino, tetra-hidronaftiridinila, naftiridinila, di-hidropirido-oxazinila, tetra-hidropiridopirazinila, tetra-hidropiridoazepinila, tetra-hidropirido-oxazepinila, di-hidroimidazoimidazolila, ou tetra-hidroimidazopirimidinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila; ou R²X tomados em conjunto são di-(tetra-hidronaftiridinil)metil)metila;

R³ é hidrogênio, halo, ou alquila;

R⁴ é hidrogênio ou Ar¹;

R⁵ é hidrogênio, benziloxicarbonilamino, ou Ar¹SO₂NH;

R⁶ é hidrogênio ou alquila;

R⁷ é hidrogênio ou alquila; e

Ar¹ é fenila, naftila, di-hidrobenzofuranila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, ou quinoxalinila, e é substituído por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-

do pelo fato de que X é uma ligação ou alquíleno; R¹ é hidrogênio ou halo; R² é guanidinila, (di-hidroimidazolil)amino, (imidazolil)amino, (tetra-hidropirimidiil)amino, (piridinil)amino, (benzoimidazolil)amino, tetra-hidronaftiridinila, naftiridinila, di-hidropirido-oxazinila, tetra-hidropiridopirazinila, tetra-hidropiridoazepinila, tetra-hidropirido-oxazepinila, di-hidroimidazoimidazolila, ou tetra-hidroimidazopirimidinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila; R³ é hidrogênio; R⁴ é hidrogênio ou Ar¹; R⁵ é hidrogênio, benziloxicarbonilamino, ou Ar¹SO₂NH; R⁶ é hidrogênio ou alquila; R⁷ é hidrogênio ou alquila; e Ar¹ é fenila, naftila, di-hidrobenzofuranila, piridinila, pirdazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, ou quinoxalinila, e é substituído por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é uma ligação de alquíleno.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio ou halo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R² é (piridinil)amino, tetra-hidronaftiridinila, ou naftiridinila, e é substituído por 0 a 2 substituintes alquila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é hidrogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R⁴ é Ar¹ e R⁵ é hidrogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R⁴ é hidrogênio e R⁵ é benziloxicarbonilamino ou Ar¹SO₂NH.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar¹ é fenila, piridinila, ou pirimidinila, e é substituí-

do por 0 a 3 substituintes selecionados de ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, (cicloalquil)alcóxi, e haloalcóxi.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo.

11. Método de tratamento de uma doença, distúrbio, ou condição selecionada de fibrose patológica, rejeição a transplante, câncer, osteoporose, ou distúrbios inflamatórios, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a fibrose patológica é fibrose pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular, ou pancreática.

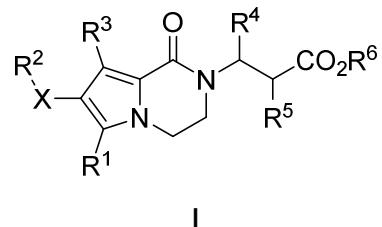
13. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio, ou condição é Fibrose Pulmonar Idiopática (IPF), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença renal crônica, doença renal diabética, e esclerose sistêmica.

14. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o câncer é da bexiga, sangue, osso, cérebro, mama, sistema nervoso central, colo do útero, cólon, endométrio, esôfago, vesícula biliar, genitália, trato genitourinário, cabeça, rim, laringe, fígado, pulmão, tecido muscular, pescoço, mucosa oral ou nasal, ovário, pâncreas, próstata, pele, baço, intestino delgado, intestino grosso, estômago, testículo, ou tireoide.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE PIRROLOPIRAZINA COMO INIBIDORES DE ALFA V INTEGRINA**".

A invenção refere-se aos compostos de Fórmula I:



que inibem integrinas contendo alfaV, e inclui composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e métodos de tratamento de uma doença, distúrbio, ou condição associada com a desregulação de integrinas contendo alfaV, tais como fibrose patológica, rejeição a transplante, câncer, osteoporose, e distúrbios inflamatórios.