República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617880-4 A2**

BRPI0617880A2

(22) Data de Depósito: 30/10/2006
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/04 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
A61K 31/444 2006.01
A61P 31/10 2006.01
C07D 401/14 2006.01
C07D 413/04 2006.01
C07D 413/14 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRIDINA SUBSTITUÍDOS HETEROCÍCLICOS E AGENTE ANTIFÚNGICO QUE OS CONTÉM**

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2005 JP 2005-317680, 27/12/2005 JP 2005-374395, 31/10/2005 US 60/731.267, 27/12/2005 US 60/753.391, 31/10/2005 JP 2005-317680, 27/12/2005 JP 2005-374395, 27/12/2005 US 60/753.391, 31/10/2005 JP 2005-317680, 31/10/2005 US 60/731.267, 27/12/2005 US 60/753.391, 27/12/2005 US 60/753.391

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

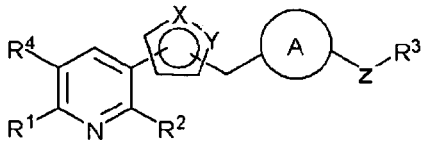
(72) Inventor(es): Kazutaka Nakamoto, Keigo Tanaka, Masayuki Matsukura, Norio Murai, Satoshi Inoue, Shinya Abe, Shuji Shirotori

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006321678 de 30/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/052615de 10/05/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIDINA SUBSTITUÍDOS HETEROCÍCLICOS E AGENTE ANTIFÚNGICO QUE OS CONTÉM. Um objetivo da presente invenção é proporcionar um agente antifúngico que tenha excelentes efeitos antifúngicos e seja superior em termos de suas propriedades físicas, segurança e estabilidade metabólica. De acordo com a presente invenção, divulga-se um composto representado pela fórmula (I) a seguir, ou um seu sal: onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}; R^2 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo amino ou um grupo di alquilamino de C_{1-6}; um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio; o anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno que pode ter um átomo de halogênio, ou 1 ou 2 grupos alquila de C_{1-6}; Z representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo etileno, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, -NH-, $-CH_2NH-$, $-NRCH_2-$, $-CH_2S-$, ou $-SCH_2-$; R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{6-10}, um grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos, ou um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes; e R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.



(I)

PI0617880-4

"DERIVADOS DE PIRIDINA SUBSTITUÍDOS HETEROCÍCLICOS E AGENTE ANTIFÚNGICO QUE OS CONTÉM"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos derivados de piridina substituídos heterocíclicos e aos agentes antifúngicos que os compreendem.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

Nos anos recentes, os controles de infecções oportunistas têm se tornado, mais do que nunca, mais e mais significativos, por causa de um aumento no número de pessoas idosas e de pacientes imunocomprometidos como um resultado de quimioterapias avançadas ou similares. Conforme demonstrado pelo fato que as infecções oportunistas estão ocorrendo uma após a outra por patógeno avirulento diferente, mostra-se que o problema de doença infecciosa não terminará, já que existem doenças básicas que diminuem as funções imunes dos pacientes. Consequentemente, as novas estratégias para o controle das doenças infecciosas, incluindo o problema de patógeno resistente ao medicamento, serão uma das questões importantes na sociedade de idosos em breve a ocorrer.

No campo dos agentes antifúngicos, até agora, por exemplo, a anfotericina B, que é baseada em um esqueleto de polieno, o fluconazol, o itraconazol e o voriconazol, que são baseados em um esqueleto de azol, ou similares, foram desenvolvidos para o tratamento de micoses entranhadas. A maioria dos medicamentos preexistentes, já disponíveis comercialmente, tem mecanismo de ação similar e, atualmente, o aspecto dos fungos resistentes ao azol ou similares tem

sido problemas.

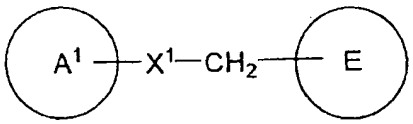
Nos anos recentes, como um inibidor da 1,3,β-glicano sintetase com um novo mecanismo, foram desenvolvidos os hexapeptídeos cíclicos derivados de compostos de ocorrência natural, caspofungina e micafungina, ou similar; entretanto, a partir do fato que estes agentes somente existem na forma injetável, eles não são ainda suficientes, de uma forma prática, como agentes antifúngicos.

Visto que tem havido as situações que os agentes antifúngicos preexistentes são insuficientes para o tratamento das micoses entranhadas, há uma demanda e necessidade por desenvolvimento de agentes que sejam baseados em um novo mecanismo e sejam de alta segurança.

Como a técnica relacionada, relevante para agentes antifúngicos baseados em tal novo mecanismo, os Documentos de Patentes 1 e 2 descrevem derivados de piridina que demonstram efeitos contra o início, o progresso, e a persistência das infecções por inibição da expressão das proteínas das paredes celulares, inibição da estrutura da parede celular e também adesão às células, e prevenção dos patógenos de mostrar patogenicidade, com o processo que transporta proteína ancorada por GPI (Glicosilfosfatidilinositol) para a parede celular sendo inibido.

Entretanto, os grupos dos compostos divulgados no Documento de Patente 1 têm porções de 2-benzil piridina como a estrutura comum, claramente diferindo estruturalmente dos compostos de acordo com a presente invenção. Além disso, os grupos dos compostos divulgados no Documento de Patente 1

contêm o problema que, embora estes compostos demonstrem atividades *in vitro*, eles são facilmente metabolizados dentro do corpo. O grupo de compostos divulgados no Documento de Patente 2 exibe excelente atividade antifúngica, porém o grupo de compostos representativos tem a estrutura representada pela fórmula a seguir:



A^1 = 3-piridila ou quinolila opcionalmente substituída, etc.
X^1 = -C(=O)-NH, -NH-C(=O)-, etc.
E = furila, tienila, pirrolila, fenila, piridila, tetrazolila, tiazolila, ou pirazolila

Considerando-se somente aqueles tendo esqueletos de anéis de piridina, este grupo difere estruturalmente dos compostos de acordo com a presente invenção pelo fato de que a estrutura comum tem um único anel ligado via um ligador de amidametileno na posição 3 do anel de piridina.

Os Documentos de Patentes 3 a 5 também proporcionam exemplos de técnica relacionada com estruturas similares aos compostos de acordo com a presente invenção. Os Documentos de Patentes 3 e 4 descrevem derivados de piridina substituídos por um anel de pirazol, que são usados como inibidores do transportador de glicina ou ligantes de receptores de 5-HT, enquanto que o Documento de Patente 5 descreve derivados de piridina substituídos, heterocíclicos, de 5 elementos, que são usados como um rompedor e inibidor de AGE.

Entretanto, os Documentos de Patentes 3 a 5 não divulgam os compostos de acordo com a presente invenção, e

os efeitos antifúngicos dos compostos divulgados nos Documentos de Patentes 3 a 5 contra *Cândida, Aspergillus, Cryptococcus* e similares, que são fungos comuns em doença fúngica humana, não são divulgados.

[Documento de Patente 1] folheto da Publicação Internacional WO 02/04626

[Documento de Patente 2] folheto da Publicação Internacional WO 05/033079

[Documento de Patente 3] folheto da Publicação Internacional WO 03/031435

[Documento de Patente 4] folheto da Publicação Internacional WO 04/089931

[Documento de Patente 5] folheto da Publicação Internacional WO 02/085897

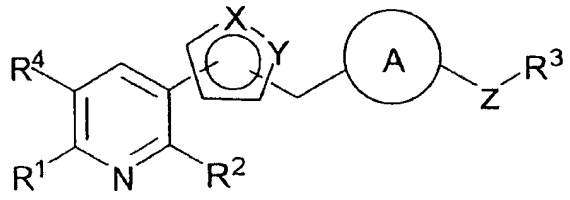
DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

É um objetivo da presente invenção proporcionar um agente antifúngico que tenha excelente ação antifúngica não verificada nos agentes antifúngicos na técnica anterior, e que seja também excelente em termos de propriedade, segurança e estabilidade metabólica.

Meios para Resolver os Problemas

Como um resultado de pesquisa exaustiva conduzida em vista das circunstâncias acima mencionadas, os presentes inventores tiveram êxito em sintetizar novos derivados de piridina (daqui por diante, os compostos da presente invenção) representados pela seguinte fórmula (I):

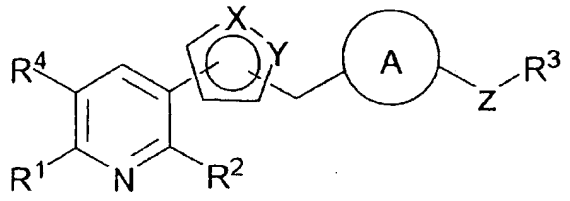


(I)

e tendo uma estrutura química na qual um anel de piridina e um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou anel de benzeno são unidos com um grupo heteroarila de 5 elementos metila como um ligador, e aperfeiçoaram a presente invenção ao descobrir que estes compostos têm excelente ação antifúngica.

Ou seja, a presente invenção proporciona:

[1] um composto representado pela seguinte fórmula (I), ou um sal dele:



(I)

(onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, R^{11}-NH- (onde R^{11} representa um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}, ou um grupo alcoxicarbonila de C_{1-6} alquila de C_{1-6}), R^{12}-(CO)-NH- (onde R^{12} representa um grupo alquila de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}), um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-6}, um grupo ciano alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6};

R^2 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo amino ou um grupo di alquilamino de C_{1-6};

um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o

outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio;

o anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno que pode ter 1 ou 2 átomos de halogênio, ou 1 ou 2 grupos alquila de C_{1-6};

Z representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo etileno, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2S-$, ou $-SCH_2-$;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{-6-10}, um grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos, ou um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de substituinte α; e

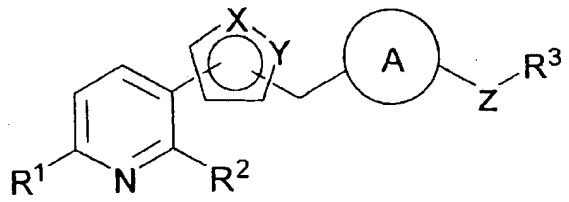
[grupo de substituinte α]

o grupo de substituinte α representa o grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo alcoxicarbonila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo alquenila de C_{2-6} e um grupo alquinila de C_{2-6}

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

excluindo os compostos onde todos de R^1, R^2, e R^4 representam o átomo de hidrogênio ao mesmo tempo quando Z representar a ligação simples ou R^3 representar o átomo de hidrogênio;

[2] um composto representado pela seguinte fórmula (I'), ou um sal dele:



(I')

onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6};

R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo amino;

um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio;

o anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno;

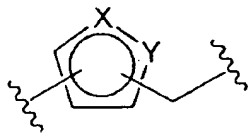
Z representa um grupo metileno, um átomo de oxigênio, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$ ou $-CH_2NH-$;

e R^3 representa um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{-6-10} ou um grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos que pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de substituinte α;

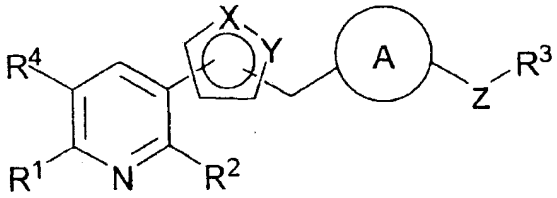
[grupo de substituinte α]

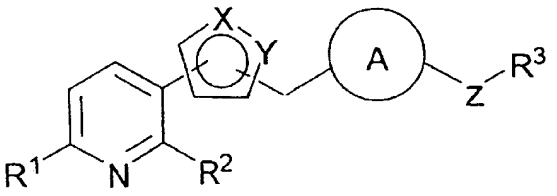
o grupo de substituinte α representa o grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo alquenila de C_{2-6} e um grupo alquinila de C_{2-6};

[3] o composto de acordo com o item [1] ou [2], ou o seu sal, onde uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):

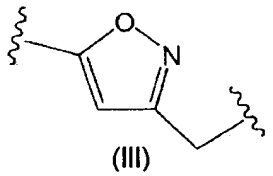

(II)

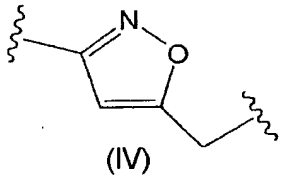
no composto representado pela fórmula (I) ou pela fórmula (I'):

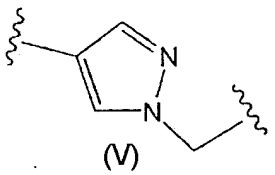

(I)

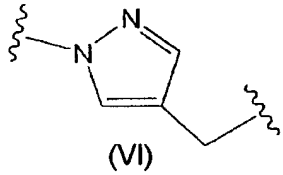

(I')

é uma estrutura parcial selecionada a partir do grupo que consiste em:


(III),

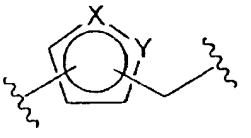

(IV),


(V) e

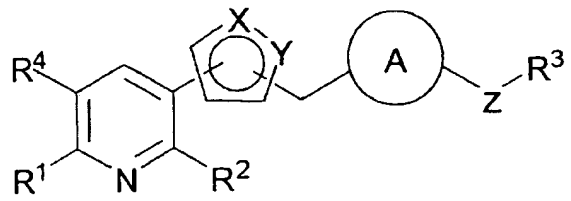

(VI);

[4] o composto de acordo com o item [1] ou [2], ou o seu sal, onde um de X e Y é um átomo de nitrogênio e o outro é um átomo de oxigênio;

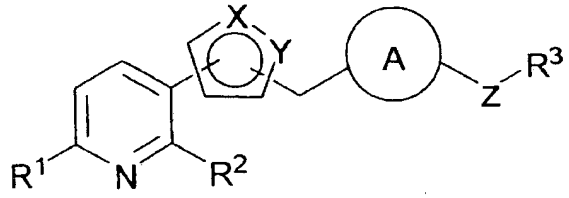
[5] o composto de acordo com o item [4], ou o seu sal, onde uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):


(II)

no composto representado pela fórmula (I) ou pela fórmula (I'):

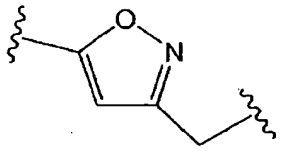


(I)



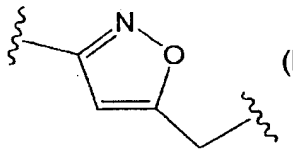
(I')

é uma estrutura parcial representada pela fórmula (III) a seguir:



(III)

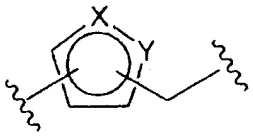
ou uma estrutura parcial representada pela fórmula (IV) a seguir:



(IV)

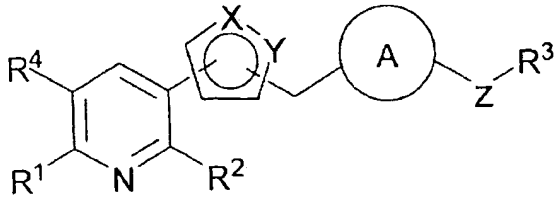
[6] o composto de acordo com o item [1] ou [2], ou o seu sal, onde X e Y são ambos átomos de nitrogênio;

[7] o composto de acordo com o item [6], ou o seu sal, onde uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):

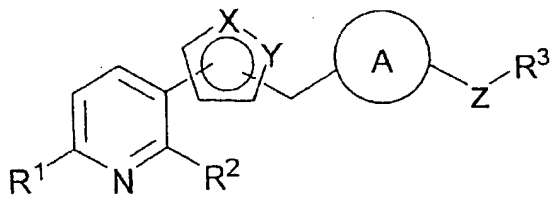


(II)

no composto representado pela fórmula (I) ou pela fórmula (I'):

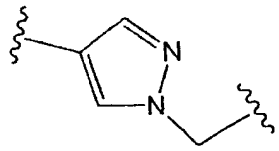


(I)



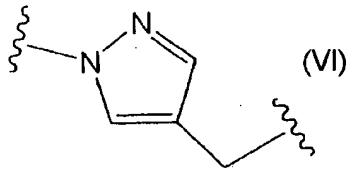
(I')

é uma estrutura parcial representada pela fórmula (V) a seguir:



(V)

ou uma estrutura parcial representada pela fórmula (VI) a seguir:



(VI)

;

[8] o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [7], ou o seu sal, onde R^2 representa um grupo amino;

[9] o composto de acordo com o item [8], ou o seu sal, onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6};

[10] o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [7], ou o seu sal, onde R^1 representa um grupo amino e R^2 representa um átomo de hidrogênio;

[11] o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [10], ou o seu sal, onde o anel A representa um anel de piridina, um anel de benzeno, um anel de furano, um anel de tiofeno ou um anel de pirrol;

[12] o composto de acordo com o item [11], ou o seu sal, onde o anel A representa um anel de piridina ou um anel de benzeno;

[13] o composto de acordo com qualquer um dos itens

[1] a [12], ou o seu sal, onde Z representa um átomo de oxigênio, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$;

[14] uma composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [13] ou o seu sal.

[15] um medicamento compreendendo o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [13], ou o seu sal;

[16] um agente antifúngico compreendendo o composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [13], ou o seu sal, como um ingrediente ativo;

[17] um método para prevenir e/ou tratar uma infecção fúngica compreendendo a administração de uma dose farmacologicamente efetiva do composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [13], ou do seu sal.

[18] um uso do composto de acordo com qualquer um dos itens [1] a [13], ou do seu sal, para a manufatura de um agente antifúngico.

Efeitos Vantajosos da Invenção

O composto (I) da presente invenção ou um sal dele 1) atua contra o início, o desenvolvimento e a persistência de infecções por inibição da biossíntese do GPI fúngico, desse modo inibindo a expressão das proteínas das paredes celulares e bloqueando a estrutura da parede celular, ao mesmo tempo impedindo que o fungo se una às células de modo que o patógeno não possa tornar-se patogênico, e 2) é superior em termos de propriedades físicas, segurança e estabilidade metabólica, e é extremamente útil como um agente preventivo ou terapêutico para infecções fúngicas.

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

A presente invenção é explicada abaixo em mais detalhe por referência aos símbolos, e os termos usados neste documento sendo definidos, e aos exemplos a seguir.

Neste documento, uma fórmula estrutural de um composto algumas vezes representa certo isômero por conveniência de descrição. Entretanto, os compostos de acordo com a presente invenção podem incluir todos os isômeros possíveis, tais como os isômeros geométricos estruturalmente possíveis, os isômeros ópticos gerados devidos à presença de carbonos assimétricos, os estereoisômeros, os tautômeros, e as misturas de isômeros, e não estão limitados às fórmulas sendo usadas para a conveniência da descrição, e podem ser um de dois isômeros ou uma mistura de ambos os isômeros. Assim, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser compostos opticamente ativos tendo um átomo de carbono assimétrico em suas moléculas ou seus racematos, e não estão restritos a qualquer um deles, porém incluem ambos. Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção podem exibir polimorfismo cristalino, porém também não estão restritos a qualquer um destes, porém podem estar em qualquer uma destas formas de cristais ou existir como uma mistura de duas ou mais formas de cristais. Os compostos de acordo com a presente invenção também incluem tanto os anidros quanto os solvatos, tais como as formas hidratadas.

O termo "grupo alquila de C_{1-6}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou de cadeia ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, o

qual é um grupo monovalente induzido por remoção de qualquer um átomo de hidrogênio de um hidrocarboneto alifático com 1 a 6 átomos de carbono. Especificamente, os exemplos de "grupo alquila de C_{1-6}" incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo *n*-propila, um grupo isopropila, um grupo *n*-butila, um grupo isobutila, um grupo *sec*-butila, um grupo *terc*-butila, um grupo *n*-pentila, um grupo isopentila, um grupo *sec*-pentila, um grupo neopentila, um grupo 1-metilbutila, um grupo 2-metilbutila, um grupo 1,1-dimetilpropila, um grupo 1,2-dimetilpropila, um grupo *n*-hexila, um grupo isoexila, um grupo 1-metilpentila, um grupo 2-metilpentila, um grupo 3-metilpentila, um grupo 1,1-dimetilbutila, um grupo 1,2-dimetilbutila, um grupo 2,2-dimetilbutila, um grupo 1,3-dimetilbutila, um grupo 2,3-dimetilbutila, um grupo 3,3-dimetilbutila, um grupo 1-etilbutila, um grupo 2-etilbutila, um grupo 1,1,2-trimetilbutila, um grupo 1,2,2-trimetilpropila, um grupo 1-etil-1-metilpropila, um grupo 1-etil-2-metilpropila ou similar, preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo *n*-propila, um grupo isopropila, um grupo *n*-butila, um grupo isobutila, um grupo *sec*-butila ou um grupo *terc*-butila ou similar.

O termo "grupo alquenila de C_{2-6}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo alquenila de cadeia reta ou de cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, o qual pode conter 1 ou 2 ligações duplas. Especificamente, os exemplos de "grupo alquenila de C_{2-6}" incluem um grupo etenila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-

propenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 2-metil-1-propenila, um grupo pentenila, um grupo 3-metil-2-butenila, um grupo hexenila, um grupo hexanodienila ou similar, preferivelmente um grupo etenila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-propenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 2-metil-1-propenila, um grupo 3-metil-2-butenila ou similar.

O termo "grupo alquinila de C_{2-6}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo alquinila de cadeia reata ou de cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, o qual pode conter 1 ou 2 ligações triplas. Especificamente, os exemplos de "grupo alquinila de C_{2-6}" incluem um grupo etinila, um grupo 1-propinila, um grupo 2-propinila, um grupo 1-butinila, um grupo 2-butinila, um grupo 3-butinila, um grupo pentinila, um grupo hexinila, um grupo hexanodiinila ou similar, preferivelmente um grupo etinila, um grupo 1-propinila, um grupo 2-propinila, um grupo 1-butinila, um grupo 2-butinila, um grupo 3-butinila ou similar.

O termo "grupo cicloalquila de C_{3-8}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático cíclico com 3 a 8 átomos de carbono. Especificamente, os exemplos de "grupo cicloalquila de C_{3-8}" incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila, um grupo ciclooctila ou similar, preferivelmente um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo

ciclopentila, um grupo cicloexila ou similar.

O termo "grupo alcóxi de C_{1-6}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo no qual um átomo de oxigênio está ligado à extremidade do "grupo alquila de C_{1-6}" definido acima. Especificamente, os exemplos de "grupo alcóxi de $C-_{1-6}$" incluem um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo *n*-propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo *n*-butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo *sec*-butóxi, um grupo *terc*-butóxi, um grupo *n*-pentilóxi, um grupo isopentilóxi, um grupo *sec*-pentilóxi, um grupo neopentilóxi, um grupo 1-metilbutóxi, um grupo 2-metilbutóxi, um grupo 1,1-dimetilpropóxi, um grupo 1,2-dimetilpropóxi, um grupo *n*-hexilóxi, um grupo isoexilóxi, um grupo 1-metilpentilóxi, um grupo 2-metilpentilóxi, um grupo 3-metilpentilóxi, um grupo 1,1-dimetilbutóxi, um grupo 1,2-dimetilbutóxi, um grupo 2,2-dimetilbutóxi, um grupo 1,3-dimetilbutóxi, um grupo 2,3-dimetilbutóxi, um grupo 3,3-dimetilbutóxi, um grupo 1-etilbutóxi, um grupo 2-etilbutóxi, um grupo 1,1,2-trimetilpropóxi, um grupo 1,2,2-trimetil-propóxi, um grupo 1-etil-1-metilpropóxi, um grupo 1-etil-2-metilpropóxi ou similar, preferivelmente um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo *n*-propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo *n*-butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo *sec*-butóxi, um grupo *terc*-butóxi ou similar.

O termo "grupo hidroxil alquila de C_{1-6}" usado no presente relatório descritivo refere-se a um grupo em que quaisquer dos átomos de hidrogênio em um "grupo alquila de C_{1-6}", como definido acima, tenham sido substituídos por um grupo hidroxila. Especificamente, os exemplos de "grupo

hidroxil alquila de C_{1-6}" incluem um grupo hidroximetila, um grupo 1-hidroxietila, um grupo 2-hidroxietila, um grupo 1-hidróxi-*n*-propila, um grupo 2-hidróxi-*n*-propila, um grupo 3-hidróxi-*n*-propila, um grupo 1-hidróxi-isopropila, um grupo 2-hidróxi-isopropila, um grupo 3-hidróxi-isopropila, um grupo 1-hidróxi-*terc*-butila ou similar, preferivelmente um grupo hidroximetila, um grupo 1-hidroxietila, um grupo 2-hidroxietila ou similar.

O termo "grupo alcoxicarbonila de C_{1-6}", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo em que um grupo carbonila está ligado à extremidade do "grupo alcóxi de C_{1-6}" definido acima. Especificamente, os exemplos de "grupo alcoxicarbonila de C_{1-6}" incluem um grupo metoxi-carbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo *n*-propoxi-carbonila, um grupo isopropoxicarbonila ou similar.

O termo "grupo alcoxicarbonila de C_{1-6} alquila de C_{1-6}", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo em que o "grupo alquila de C_{1-6}", definido acima, está ligado à extremidade do "grupo "alcoxicarbonila de C_{1-6}", definido acima. Especificamente, os exemplos do "grupo alcoxicarbonila de C_{1-6} alquila de C_{1-6}" incluem um grupo metoxicarbonil metila, um grupo metoxicarbonil etila, um grupo etoxicarbonil metila, um grupo etoxicarbonil etila ou similar.

O termo "grupo arila de C_{6-10}", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo cíclico de hidrocarboneto aromático com 6 a 10 átomos de carbono. Especificamente, os exemplos de "grupo arila de C_{6-10}"

incluem um grupo fenila, um grupo 1-naftila, um grupo 2-naftila, um grupo indenila, um grupo azulenila, um grupo heptalenila ou similar, preferivelmente um grupo fenila, um grupo 1-naftila, um grupo 2-naftila ou similar.

O termo "grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo em que quaisquer dos átomos de hidrogênio em um "grupo alquila de C_{1-6}", como definido acima, tenham sido substituídos por um "grupo alcóxi de $C-_{1-6}$", como definido acima. Especificamente, os exemplos de "grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}" incluem um grupo metoximetila, um grupo etoximetila, um grupo *n*-propoximetila, um grupo metoxietila, um grupo etoxietila ou similar.

O termo "átomo de halogênio", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

O termo "heteroátomo" usado no presente relatório descritivo refere-se a um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre ou um átomo de oxigênio.

O termo "anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um anel aromático em que o número de átomos que constituem o anel é 5 ou 6, e 1 ou mais heteroátomos estão incluídos nos átomos que formam o anel. Especificamente, os exemplos de "anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos" incluem um anel de furano, um anel de tiofeno, um anel de pirrol, um anel de piridina, um anel de pirazina, um anel de piridazina, um anel de pirimidina, um anel de triazol (um anel de 1,2,3-triazol, um

anel de 1,2,4-triazol, etc.), um anel de tetrazol (um anel de 1*H*-tetrazol, um anel de 2*H*-tetrazol, etc.), um anel de tiazol, um anel de pirazol, um anel de oxazol, um anel de isoxazol, um anel de isotiazol, um anel de oxadiazol, um anel de tiadiazol ou similar.

O termo "grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo monovalente induzido por remoção de 1 átomo de hidrogênio de qualquer posição em um anel aromático, em que o número de átomos que constituem o anel é 5 ou 6 e 1 ou mais heteroátomos estão incluídos nos átomos que formam o anel. Especificamente, os exemplos de "grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos" incluem um grupo furila (um grupo 2-furila ou um grupo 3-furila, etc.), um grupo tienila (um grupo 2-tienila ou um grupo 3-tienila, etc.), um grupo pirrolila (um grupo 1-pirrolila, um grupo 2-pirrolila ou um grupo 3-pirrolila, etc.), um grupo piridila (um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-piridila, etc.), um grupo pirazinila, um grupo piridazinila (um grupo 3-piridazinila ou um grupo 4-piridazinila, etc.), um grupo pirimidinila (um grupo 2-pirimidinila, um grupo 4-pirimidinila ou um grupo 5-pirimidinila, etc.), um grupo triazolila (um grupo 1,2,3-triazolila ou um grupo 1,2,4-triazolila, etc.), um grupo tetrazolila (um grupo 1*H*-tetrazolila ou um grupo 2*H*-tetrazolila, etc.), um grupo tiazolila (um grupo 2-tiazolila, um grupo 4-tiazolila ou um grupo 5-tiazolila, etc.), um grupo pirazolila (um grupo 3-pirazolila ou um grupo 4-pirazolila, etc.), um grupo oxazolila (um grupo 2-oxazolila,

um grupo 4-oxazolila ou um grupo 5-oxazolila, etc.), um grupo isoxazolila (um grupo 3-isoxazolila, um grupo 4-isoxazolila ou um grupo 5-isoxazolila, etc.), um grupo isotiazolila (um grupo 3-isotiazolila, um grupo 4-isotiazolila ou um grupo 5-isotiazolila, etc.), um grupo oxadiazolila, um grupo tiadiazolila ou similar.

O termo "grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 elementos", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo monovalente induzido por remoção de 1 átomo de hidrogênio de qualquer posição em um anel não-aromático, em que o número de átomos que formam o anel é 5 ou 6 e 1 ou mais heteroátomos estão incluídos nos átomos que formam o anel. Especificamente, os exemplos de "grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 elementos" incluem um grupo pirrolidinila, um grupo piperadinila, um grupo piperidinila, um grupo morfolinila, um grupo tetraidrofurila, um grupo tetraidropiranila ou similar.

O termo "grupo di alquilamino de C_{1-6}", usado no presente relatório descritivo, refere-se a um grupo em que 2 átomos de hidrogênio do grupo amino são substituídos com os "grupos alquila de C_{1-6}" definidos acima, sendo iguais ou diferentes um do outro. Especificamente, os exemplos do termo "grupo di alquilamino de C_{1-6}" incluem um grupo N, N-dimetilamino, um grupo N, N-dietilamino, um grupo N, N-di-*n*-propilamino, um grupo N, N-di-isopropilamino, um grupo N, N-di-*n*-butilamino, um grupo N, N-isobutilamino, um grupo N, N-di-*sec*-butilamino, um grupo N, N-di-*terc*-butilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-*n*-propilamino-N-

metilamino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-*n*-butil-N-metilamino, um grupo N-isobutil-N-metilamino, um grupo N-*sec*-butil-N-metilamino, um grupo N-*terc*-butil-N-metilamino ou similar, preferivelmente um grupo N, N-dimetilamino, um grupo N, N-dietilamino, um grupo N-etil-N-metilamino ou similar.

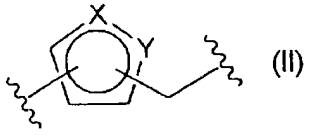
O termo "pode ter 1 ou 2 substituintes", usado no relatório descritivo, significa que pode haver 1 ou 2 substituintes em qualquer combinação em locais capazes de substituição.

R^1 preferivelmente representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo alquilamino de C_{1-6}, um grupo hidroxil alquilamino de C_{1-6}, ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}, e mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo amino ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}, com um grupo metoximetila sendo preferido como o grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}.

R^2 representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino ou um grupo di alquilamino de C_{1-6}, com um átomo de hidrogênio ou um grupo amino sendo preferido.

Um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio.

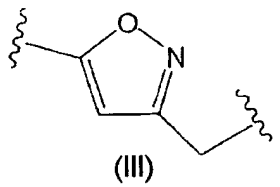
A estrutura parcial que contém X e Y e que é representada pela fórmula (II) abaixo:

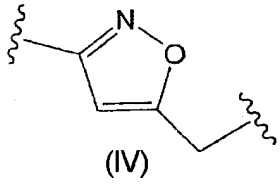


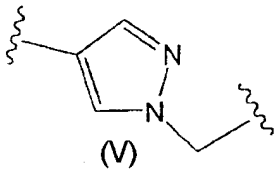
(II)

tem uma estrutura tal como aquelas mostradas

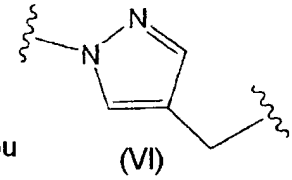
abaixo, preferivelmente com o lado esquerdo ligado à posição 3 de um anel de piridina, via uma ligação simples, e o lado direito ligado a um anel A, via um grupo metileno:


(III)

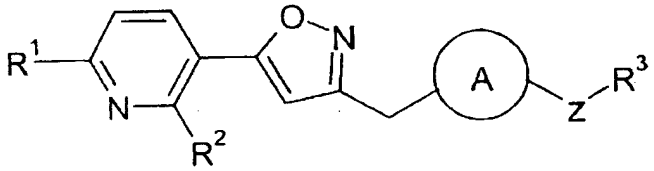

(IV)


(V)

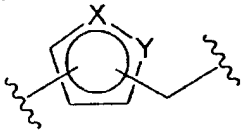
ou


(VI)

No caso da estrutura parcial de fórmula (III), por exemplo, a estrutura do composto da presente invenção é mostrada pela fórmula a seguir:

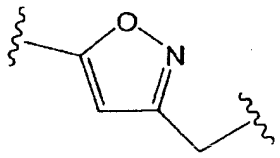


É preferível que um de X e Y seja um átomo de nitrogênio e o outro seja um átomo de oxigênio, ou que ambos X e Y sejam átomos de nitrogênio, e quando um de X e Y for um átomo de nitrogênio e o outro for um átomo de oxigênio, a estrutura parcial que contém X e Y, e que é representada pela fórmula (II) a seguir:


(II)

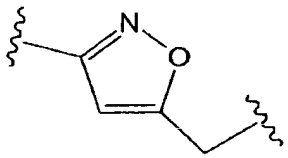
tem uma estrutura tal como aquela mostrada pelas fórmulas (III) ou (IV) abaixo, preferivelmente com a extremidade da esquerda ligada à posição 3 de um anel de piridina, via uma ligação simples, e a extremidade da direita ligada a

um anel A, via um grupo metileno:



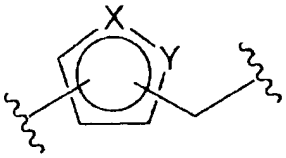
(III)

ou



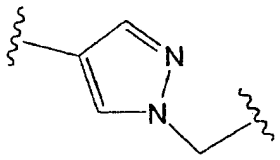
(IV)

ao passo que se X e Y forem ambos átomos de nitrogênio, a estrutura parcial que contém X e Y, e que é representada pela fórmula (II) a seguir:



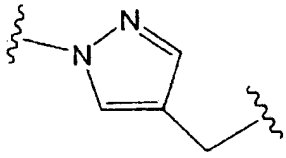
(II)

tem uma estrutura tal como aquela mostrada pela fórmula (V) ou (VI) abaixo, preferivelmente com a extremidade da esquerda ligada à posição 3 de um anel de piridina, via uma ligação simples, e a extremidade da direita ligada a um anel A, via um grupo metileno:



(V)

ou



(VI)

Um anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno, que pode ter um átomo de halogênio ou 1 ou 2 grupos alquila de C_{1-6}, e preferivelmente representa um anel de piridina, um anel de benzeno, um anel de furano, um anel de tiofeno ou um anel de pirrol, ou mais preferivelmente um anel de piridina, um anel de benzeno ou um anel de tiofeno, ainda mais preferivelmente um anel de piridina ou um anel de benzeno.

Z preferivelmente representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo etileno, um átomo de oxigênio,

um átomo de enxofre, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2-S-$, ou $-SCH_2-$. Destes, é preferido um grupo metileno, um átomo de oxigênio, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$, e é especialmente preferido um átomo de oxigênio, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$.

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{-6-10} ou um grupo heteroarila com anel de 5 ou 6 elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes, cada um selecionado a partir do grupo de substituinte α:

[grupo de substituinte α]

um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo alcoxi-carbonila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo alquenila de C_{2-6} e um grupo alquinila de C_{2-6}.

Os exemplos de grupos preferíveis como R^3 incluem um grupo *n*-butila, um grupo ciclopropila, um grupo fenila, um grupo fluorfenila, um grupo furila, um grupo clorofurila, um grupo metilfurila, um grupo tienila, um grupo bromo-tienila, um grupo metiltienila, um grupo piridila e um grupo metilpiridila, mais preferivelmente um grupo *n*-butila, um grupo ciclopropila, um grupo fenila, um grupo fluorfenila, um grupo piridila ou um grupo metilpiridila.

Z e R^3 podem constituir o substituinte do anel A em qualquer combinação. Os exemplos preferíveis de R^3-Z- como o substituinte do anel A constituídos neste modo incluem um grupo fenóxi, um grupo benzilóxi, um grupo 2-flúor-benzilóxi, um grupo 3-flúor-benzilóxi, um grupo 4-

flúor-benziloxi, um grupo piridin-2-iloximetila, um grupo 6-metil-piridin-2-iloximetila, um grupo piridin-2-ilmetóxi, um grupo 6-metil-piridin-2-ilmetóxi, um grupo 4-metil-piridin-2-ilmetóxi, um grupo butoximetila e um grupo ciclopropil-metóxi e similar.

Os exemplos preferíveis dos compostos da presente invenção incluem os seguintes compostos:

3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina;

3-(3-(4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-butoximetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-fenóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxa-

zol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

6-metoximetil-3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(5-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina;

3-(5-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-benziloxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-butoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-benziloxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(1-(4-butoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-fenoxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-iso-

xazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(6-cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(6-fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-fenilaminometil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(4-cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(6-cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-iso-

xazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(1-benzil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-(3-flúor-fenóxi)piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-fenilaminometil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(tiazol-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(5-(4-flúor-fenóxi-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

6-metoximetil-3-(3-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

6-metil-3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

5-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; e

3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-

il)-piridina.

Os exemplos do termo "sal" usado no presente relatório descritivo incluem um sal com um ácido inorgânico, um sal com um ácido orgânico, um sal com um aminoácido ácido ou similar. Entre estes sais, é preferível que um sal usado neste documento seja um farmaceuticamente aceitável.

Os exemplos preferíveis do sal com o ácido inorgânico incluem os sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou similar. Os exemplos preferíveis do sal com o ácido orgânico incluem os sais com ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido benzóico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico ou similar.

Os exemplos preferíveis do sal com o aminoácido ácido incluem os sais com ácido aspártico, ácido glutâmico ou similar. Os exemplos preferíveis do sal com o aminoácido básico incluem os sais com arginina, lisina, ornitina ou similar.

O termo "agente antifúngico" usado no presente relatório descritivo refere-se a um agente preventivo ou um agente terapêutico para infecção fúngica.

Os compostos de acordo com a presente invenção, ou os sais ou os hidratos deles, podem ser formulados em comprimidos, pós, grânulos finos, grânulos, comprimidos revestidos, capsulados, xaropes, pastilhas, inalantes, supositórios, injeções, ungüentos, ungüentos para os olhos,

fitas, colírios, gotas nasais, gotas para o ouvido, cataplasmas, loções ou similares, pelos métodos convencionais.

Tal formulação pode ser obtida usando diluentes, aglutinantes, lubrificantes, corantes, aromatizantes e, conforme necessários, estabilizantes, emulsificantes, absorvedores, tensoativos, moduladores do pH, conservantes, antioxidantes, ou similares, típicos, e os materiais comumente usados como ingredientes de preparações farmacêuticas de acordo com os métodos convencionais. Por exemplo, uma preparação oral pode ser produzida por combinação de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, com um diluente e, se requerido, um aglutinante, um agente desintegrante, um lubrificante, um corante, um aromatizante ou similar, e formulação da mistura em pós, grânulos finos, grânulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas ou similares, de acordo com os métodos convencionais.

Os exemplos dos materiais incluem os óleos animais e vegetais, tais como o óleo de soja, o sebo de boi, e o glicerídeo sintético; os hidrocarbonetos, tais como a parafina líquida, o esqualano, e a parafina sólida; os óleos de ésteres, tais como o miristato de octildodecila e o miristato de *iso*-propila; os álcoois superiores, tais como o álcool cetoestearílico e o álcool behenílico; as resinas de silicone; os óleos de silicone; os tensoativos, tais como o éster de ácidos de polioxietileno graxos, o éster de ácido sorbitan graxo, o éster de ácido polioxietileno sorbitan graxo, o óleo de polioxietileno rícino hidrogenado, e o

copolímero em blocos de polioxietileno polioxipropileno; os polímeros solúveis em água, tais como a hidroxietil celulose, o poli(ácido acrílico), o polímero de carboxivinila, o polietileno glicol, a polivinilpirrolidona, e a metil celulose; os álcoois inferiores, tais como o etanol e o isopropanol; os álcoois poliídricos, tais como o glicerol, o propileno glicol, o dipropileno glicol, e o sorbitol; os açúcares, tais como a glicose e a sacarose; o pó inorgânico, tal como o ácido silícico anidro, o silicato de magnésio alumínio, e o silicato de alumínio; e a água pura. Os exemplos dos diluentes incluem a lactose, o amido de milho, o açúcar branco, a glicose, o manitol, o sorbitol, a celulose cristalina, o dióxido de silício ou similar. Os exemplos dos aglutinantes incluem o poli(álcool vinílico), o poli(éter vinílico), a metilcelulose, a etilcelulose, a goma-arábica, o tragacanto, a gelatina, a goma-laca, a hidroxipropil metilcelulose, a hidroxipropil celulose, a polivinilpirrolidona, o copolímero em blocos de polipropileno glicol-polioxietileno, e a meglumina ou similar. Os exemplos de agentes desintegrantes incluem o amido, o ágar, o pó de gelatina, a celulose cristalina, o carbonato de cálcio, o hidrogenocarbonato de sódio, o citrato de cálcio, a dextrina, a pectina, a carboximetil celulose cálcica ou similar. Os exemplos de lubrificantes incluem o estearato de magnésio, o talco, o polietileno glicol, a sílica, o óleo vegetal hidrogenado ou similar. Os exemplos de corantes incluem aqueles farmaceuticamente aceitáveis. Os exemplos de aromatizantes incluem o pó de cacau, o mentol, o óleo de

hortelã em pó aromático, a cânfora-de-bornéu, o pó de canela ou similar. Os comprimidos e os grânulos podem ser revestidos com açúcar ou, se requeridos, podem ser feitos outros revestimentos apropriados. As soluções, tais como os xaropes ou as preparações injetáveis, a serem administradas podem ser formuladas por combinação de um composto de acordo com a presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, com um modulador do pH, um agente estabilizante, um agente de isotonicidade ou similar e, se requeridos, com um agente solubilizante auxiliar, um estabilizante ou similar, de acordo com os métodos convencionais. Os métodos para manufaturar as preparações externas não estão limitados e tais preparações podem ser manufaturadas pelos métodos convencionais. Especificamente, diversos materiais tipicamente usados para a manufatura de substâncias farmacêuticas, quasi-medicamentos, cosméticos ou similares, podem ser usados como materiais de base para a formulação externa. Mais especificamente, os exemplos de materiais de base a serem usados incluem os óleos animais e vegetais, os óleos minerais, os óleos de ésteres, a cera, os álcoois superiores, os ácidos graxos, o óleo de silicone, os tensoativos, os fosfolipídios, os álcoois, os álcoois poliídricos, os polímeros solúveis em água, os minerais de argila, a água pura ou similar. Além disso, as preparações externas da presente invenção podem conter, conforme requeridos, moduladores do pH, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antibacterianos/antifúngicos, corantes, substâncias odoríferas ou similares. Porém isto não limita o tipo de materi-

ais de base que são para serem usados nas preparações externas da presente invenção. Se requeridos, a preparação pode conter indutores da diferenciação, agentes aperfeiçoadores do fluxo sanguíneo, agentes antimicrobianos, antiflogísticos, ativadores celulares, vitaminas, aminoácidos, umectantes, agentes ceratolíticos ou similares. A quantidade dos materiais de base listados acima é ajustada dentro de uma faixa de concentrações usada para produzir preparações externas típicas.

Quando se administra o composto da presente invenção, ou um sal dele, as formas dos compostos não estão limitadas em particular, e o composto pode ser dado oral ou parenteralmente pelo método convencional. Por exemplo, o composto pode ser administrado como uma forma de dosagem, tal como comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, xaropes, pastilhas, inalantes, supositórios, injeções, ungüentos, ungüentos para os olhos, fitas, colírios, gotas nasais, gotas para os ouvidos, cataplasmas e loções.

A dose de um medicamento de acordo com a presente invenção pode ser selecionada apropriadamente de acordo com a gravidade dos sintomas, a idade, o sexo, o peso do corpo, as formas de administração, o tipo de sais, o tipo específico de doença ou similar.

A dose varia notadamente dependendo da doença do paciente, da gravidade dos sintomas, da suscetibilidade ao medicamento ou similar. Uma preparação oral de acordo com a presente invenção pode ser administrada, em geral, uma ou diversas vezes em uma dose de 1 a 10000 mg/adulto/dia,

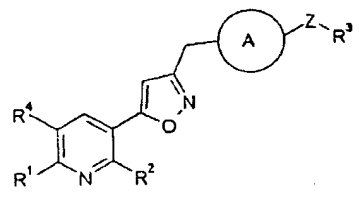
preferivelmente de 10 a 2000 mg/adulto/dia. Uma injeção de acordo com a presente invenção pode ser administrada, em geral, em uma dose de 0,1 a 10000 mg/adulto/dia, preferivelmente de 1 a 2000 mg/adulto/dia.

[Métodos de síntese gerais]

O método para manufaturar os compostos representados pela fórmula (I) de acordo com a presente invenção (daqui por diante referidos como compostos (I)) é discutido aqui. Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser sintetizados por métodos de síntese orgânica comuns, porém, por exemplo, entre os compostos (I), os compostos representados pela fórmula (1a), fórmula (2a), fórmula (3a), fórmula (4a), fórmula (5a), fórmula (6a-1), fórmula (6a-3), fórmula (7), fórmula (8a), fórmula (9a) e fórmula (10a) (nas partes que se seguem referidos como composto (1a), composto (2a), composto (3a), composto (4a), composto (5a), composto (6a-1), composto (6a-3), composto (7a), composto (8a), composto (9a) e composto (10a), respectivamente) podem ser sintetizados pelos métodos dados, no [Método de Manufatura 1] até o [Método de Manufatura 10], abaixo descritos e similares.

[Método de Manufatura 1]

Método típico para a manufatura do composto (1a):

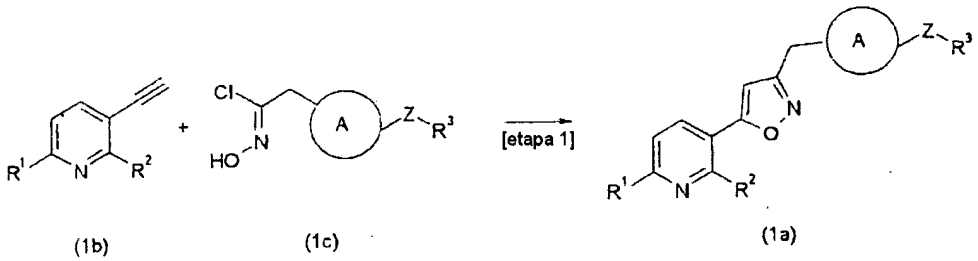


(I)

(onde o anel A, R^1, R^2, R^3, e R^4 e Z são definidos como acima.)

[Método de Manufatura 1-1]

Método para a manufatura do composto (1a):



(onde o anel A, R^1, R^2, R^3, e Z têm os mesmos significados como definidos acima.)

O composto (1b), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está ou o composto (1b) pode também ser manufaturado a partir de um produto comercialmente disponível, por métodos bastante conhecidos. Além disso, o composto (1b) pode ser manufaturado pelos métodos descritos nos Exemplos de Manufatura, nos Exemplos, ou de acordo com o [Método de Manufatura 1-2-1], ou similar.

O composto (1c) pode ser manufaturado pelos métodos bastante conhecidos a partir de um produto comercial disponível. O composto (1c) pode também ser manufaturado pelos métodos descritos nos Exemplos de Manufatura, nos Exemplos, ou de acordo com o [Método de Manufatura 1-3-1], e similar.

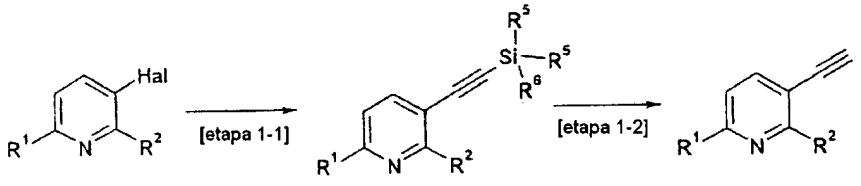
[Etapa 1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1a) é obtido por reação do composto (1b) e o composto (1c), na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta

reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e a água, o cloreto de metileno, o clorofórmio, o acetato de etila, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base usada nesta reação incluem a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina, o hidrogenocarbonato de sódio, o carbonato de potássio e similares. O composto (1c) pode ser usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, preferivelmente 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1b). A base pode ser usada na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c). A temperatura da reação é da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-2-1]

Método 1 para a manufatura do composto (1b):



(1b-1) (1b-2) (1b)

(onde R^1 e R^2 são definidos como acima, Hal representa um átomo de halogênio, e R^5 e R^6 representam, cada um independentemente, grupos alquila de C_{1-6}.)

O composto (1b-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-1)

pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-2) é obtido por reação do composto (1b-1) com um derivado de etinil silano. O composto (1b-2) pode ser obtido por reação do composto (1b-1) com um derivado de etinil silano na presença de um catalisador de paládio, uma base e um catalisador de cobre. Um ligante de fosfina pode também ser adicionado para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele possa dissolver os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e a acetonitrila, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do derivado de etinil silano incluem o trimetilsililacetileno, o trietilsililacetileno, o triisopropilsililacetileno, o *t*-butildimetilsililacetileno e similares. Os exemplos dos catalisadores de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina) paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), ou o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) e similares. Os exemplos da base incluem a trietilamina, a N,N-diisopropile-

tilamina, a piridina e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina e similares. Um catalisador de cobre pode ser adicionado nesta reação. Os exemplos do catalisador de cobre incluem o cobre, o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similares. O derivado de etinil silano é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1b-1). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-1). A base é usada na quantidade de 2 a 5 equivalentes, com base no composto (1b-1). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (1b-1). O catalisador de cobre é usado na quantidade de 0,001 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-1). A temperatura da reação é da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas.

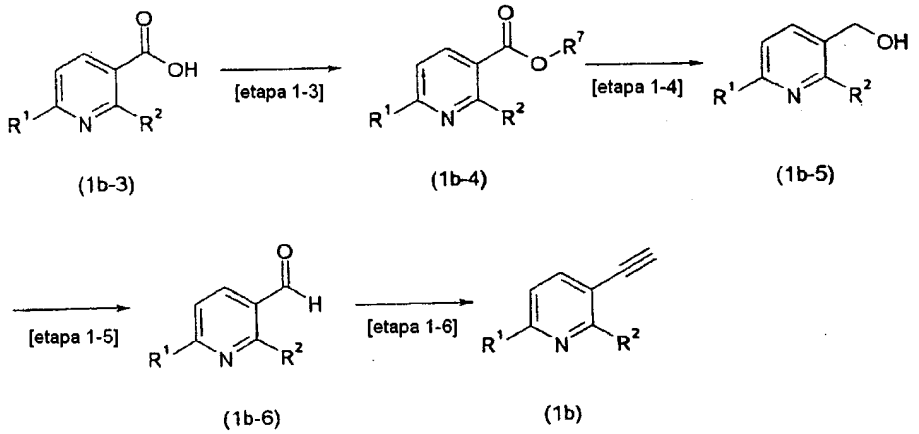
[Etapa 1-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b) é obtido por reação do composto (1b-2) com uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes nesta etapa incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e a acetonitrila, o sulfóxido de dimetila, a água,

os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o carbonato de potássio, o hidróxido de sódio, o fluoreto de tetrabutilamônio, o fluoreto de potássio, o fluoreto de césio e similares. A base é usada na quantidade de 0,05 a 10 equivalentes, com base no composto (1b-2). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-2-2]

Método 1 para a manufatura do composto (1b):



(1b-3) (1b-4) (1b-5) (1b-6) (1b)

(onde R^1 e R^2 são definidos como acima, e R^7 representa um grupo alquila de C_{1-6}.)

O composto (1b-3), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-3) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-4) é obtido por esterificação do composto (1b-3), na presença de um ácido. O solvente usado nesta reação é preferivelmente um solvente de álcool, tal como o metanol, o etanol e similar. Os exemplos dos ácidos incluem o ácido sulfúrico, o ácido

clorídrico, o ácido bromídrico e similar. O ácido pode ser usado na quantidade a partir de uma quantidade catalítica até uma quantidade do solvente baseada no composto (1b-3). A temperatura da reação é da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 hora até 72 horas.

O composto (1b-4) pode também ser obtido a partir do composto (1b-4) pelos métodos descritos como Métodos Alternativos (1), (2) e (3), abaixo.

Método Alternativo (1): O composto (1b-4) pode ser convertido em um derivado de éster metílico usando o diazometano ou o trimetilsilil diazometano. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o cloreto de metileno, o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. O diazometano ou o trimetilsilil diazometano é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1b-3). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos a 24 horas.

Método Alternativo (2): O composto (1b-3) pode ser convertido no composto (1b-4) usando um agente alquilante, na presença de uma base. Não há nenhuma limitação

particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e a água, a acetona, a acetonitrila, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Um catalisador de transferência de fases, tal como o brometo de tetrabutilamônio, pode também ser adicionado a esta reação. Os exemplos da base usada nesta reação incluem o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de lítio, o carbonato de potássio, o carbonato de césio, o fluoreto de césio e similar. Os exemplos dos agentes alquilantes incluem o iodometano, o iodoetano, o sulfato de dimetila e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1b-3). O agente alquilante é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1b-3). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 hora até 72 horas.

Método Alternativo (3): O composto (1b-3) pode ser convertido em um cloreto de ácido usando um agente de halogenação, e então convertido no composto (1b-4) por adição de álcool. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os

materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e a acetonitrila, o cloreto de metileno, o 1,2-dicloroetano, os solventes mistos dos precedentes e similares. O agente de halogenação pode também ser usado como o solvente. Uma quantidade catalítica de piridina ou de um catalisador de transferência de fases, tal como o cloreto de benziltrietilamônio, pode também ser adicionada a esta reação. Os exemplos dos agentes de halogenação incluem o cloreto de tionila, o pentacloreto de fósforo e similar. Os exemplos dos álcoois incluem o metanol, o etanol e similares. O agente de halogenação é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes com base no composto (1b-3). O álcool é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes com base no composto (1b-3). A temperatura da reação durante a conversão em um cloreto de ácido é de 0°C até a temperatura de refluxo, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 48 horas. A temperatura da reação para reagir o álcool é de 0°C até a temperatura de refluxo, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 48 horas. O álcool pode ser usado como o solvente nesta reação. Neste caso, o composto (1b-4) pode ser obtido por adição do agente de halogenação a uma mistura do solvente e o composto (1b-3). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-4]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-5) é obtido por redução do composto (1b-4). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação, porém o tetraidrofurano é preferido. Os exemplos do agente de redução nesta reação incluem o hidreto de lítio alumínio, o hidreto de lítio alumínio-cloreto de alumínio (o cloreto de alumínio na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no hidreto de lítio alumínio), o boroidreto de lítio e similares. O agente redutor é usado na quantidade de 0,5 a 4 equivalente, com base no composto (1b-4). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Etapa 1-5]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-6) é obtido por oxidação do composto (1b-5). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o cloreto de metileno, a acetona, o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do agente oxidante usado nesta reação incluem o dióxido de manganês, o

clorocromato de piridínio, o dicromato de piridínio, o sulfóxido de dimetila-ativador, o perrutenato de tetrapropilamônio, o diclorotris(trifenilfosfina)rutênio (II), o 1,1,1-tris(acetilóxi)-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (Periodinano de Dess-Martin) e similar. O agente oxidante é usado na quantidade a partir da quantidade catalítica até 20 equivalentes, com base no composto (1b-5). Quando se oxida com o sulfóxido de dimetila-ativador, os exemplos do ativador incluem os anidridos ácidos, tais como o anidrido acético e o anidrido trifluoracético; e os cloretos de ácidos, tais como o cloreto de oxalila e o cloreto de tionila; e o cloro, a N-clorossuccinimida e similares. O sulfóxido de dimetila é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no ativador. Quando se usa o perrutenato de tetrapropil amônio ou o diclorotris(trifenilfosfina)rutênio (II) em uma quantidade catalítica, um agente oxidante, tal como o N-óxido de N-metilmorfolina ou o peróxido de bis(trimetilsilila), pode ser usado ao mesmo tempo. A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 72 horas.

[Etapa 1-6]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b) é obtido a partir do composto (1b-6), na presença de uma base, usando um composto diazo. Os exemplos do composto diazo usado nesta reação incluem o trimetilsilil diazometano, o éster dimetílico do ácido (1-diazo-2-oxopropil)-fosfórico, o éster dimetílico do ácido diazometil fosfórico e similares. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado

nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o cloreto de metileno, o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Quando se usa o trimetilsilil diazometano como o composto diazo, o *n*-butil lítio e a lítio diisopropilamida podem ser usados como a base. Quando se usa o derivado de éster de ácido fosfórico, tal como o éster dimetílico do ácido (1-diazo-2-oxopropil)-fosfórico e o éster dimetílico do ácido diazometil fosfórico, como o composto diazo, o carbonato de potássio, o *t*-butóxido de potássio e similar podem ser usados como a base. O composto diazo é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1b-6). A base é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes com base no composto (1b-6). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

O composto (1b) pode também ser obtido a partir do composto (1b-6) pelos métodos dados abaixo como Métodos Alternativos (1).

Método Alternativo (1): O composto (1b-6) pode ser convertido em um dialoalqueno na presença de uma base, e então reagido com uma base para obter o composto (1b).

Síntese do dialoalqueno: Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que

ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta síntese incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; e o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do reagente para converter o composto (1b-6) no dialoalqueno incluem o éster dimetílico do ácido (dicloro-metil)-fosfórico, o brometo de dibrometil trifenil fosfônio (*Tetrahedron Letters*, Vol. 40, Nº 49, 8575-8578) e similares. Os exemplos da base nesta reação incluem a lítio diisopropilamida, o *t*-butóxido de potássio e similares. O reagente para converter no dialoalqueno é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente com base no composto (1b-6). A base é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes com base no composto (1b-6). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

Como um outro método sintético do dialoalqueno, pode ser aplicado o seguinte método alternativo usando o tetrabrometo de carbono. O composto (1b-6) é convertido no dialoalqueno por reação do tetrabrometo de carbono e a trifenilfosfina. O zinco pode também ser adicionado nesta reação. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos preferíveis do solvente usado nesta síntese incluem o tetraidrofurano e o cloreto de metileno. O tetrabrometo de

carbono é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1b-6). A trifenilfosfina é usada na quantidade de 2 a 4 equivalentes, com base no composto (1b-6). O zinco é usado na quantidade de 1 equivalente com base no tetrabrometo de carbono. A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

Síntese do composto (1b) a partir do dialoalqueno: Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta síntese incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; e o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base usada nesta reação incluem o *n*-butil lítio, o *t*-butil lítio, o *t*-butóxido de potássio e similares. A base é usada na quantidade de 2 a 3 equivalentes, com base no dialoalqueno. A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-2-3]

Método para a manufatura do composto (1b-3):



(1b-7) (1b-8)

(onde R^2 e Hal são definidos como acima, e R^8 representa uma alquila de C_{1-6}.)

O composto (1b-7), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-7) pode também ser manufaturado a partir de um produto comercialmente disponível com os métodos bastante conhecidos, por exemplo, WO 2005/033079 A1, págs. 85-86, etc.

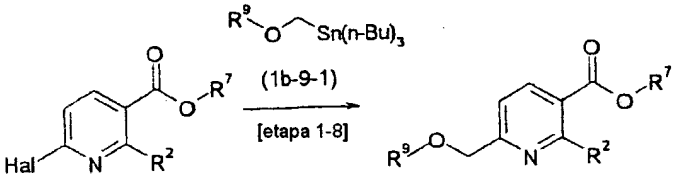
[Etapa 1-7]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-8) é obtido por reação do composto (1b-7) com um álcool, na presença de uma base. Esta etapa é efetuada de acordo com os procedimentos da [Etapa 1-39] dada abaixo, ou o método divulgado no Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 46, Nº 5, págs. 702-705 ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base nesta etapa incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, a hexametildissilazida de potássio e similar. Um catalisador de cobre pode ser adicionado nesta reação. Os exemplos do catalisador de cobre incluem o cobre, o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similares. A base pode ser usada na quantidade de 1 a 20

equivalentes, com base no composto (1b-7). O álcool pode ser usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1b-7). O catalisador de cobre pode ser usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-7). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 1-2-4]

Método 1 para a manufatura do composto (1b-4):



(1b-9) (1b-10)

(onde R^2, R^7 e Hal são definidos como acima e R^9 representa um grupo alquila de C_{1-6}.)

O composto (1b-9), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-9) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis pelos métodos bastante conhecidos. O composto (1b-9-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-9-1) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos (por exemplo, WO 2005/033079 A1, págs. 85-86, etc.).

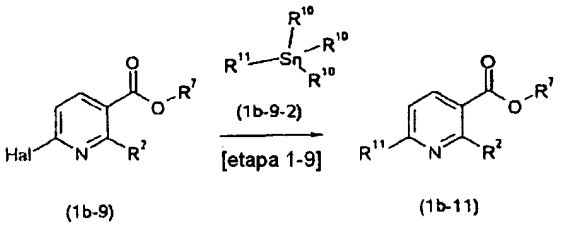
[Etapa 1-8]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-10) é obtido por reação do composto (1b-9) com o composto (1b-9-1), na presença de um catalisador de paládio. Um ligante de fosfina pode também ser adicionado para obter bons

resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes nesta etapa incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos dos catalisadores de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), o 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaládio (II) e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, o difenilfosfinoferroceno e similares. O composto (1b-9-1) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1b-9). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-9). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (1b-9). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-2-5]

Método 2 para a manufatura do composto (1b-4):



(onde Hal, R^2 e R^7 são definidos como acima, R^{10} e R^{11}, cada um independentemente, representam grupos alquila de C_{1-6}.)

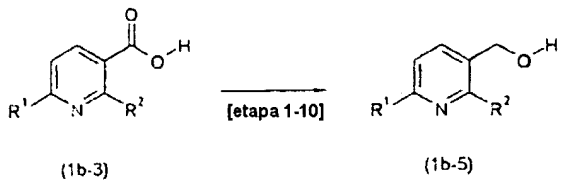
O composto (1b-9) e o composto (1b-9-2), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão ou podem ser obtidos a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-9]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-11) é obtido por alquilação do composto (1b-9), através de uma reação com o composto (1b-9-2), na presença de um catalisador de paládio. O composto (1b-11) pode ser manufaturado de acordo com o método similar àqueles da [Etapa 1-8].

[Método de Manufatura 1-2-6]

Método para a manufatura do composto (1b-5):



(onde R^1 e R^2 são definidos como acima.)

O composto (1b-3), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está ou pode ser obtido a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-10]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-5) é obtido por redução do composto (1b-3). O composto (1b-5) pode ser manufaturado de acordo com métodos similares àqueles da [Etapa 1-4].

[Método de Manufatura 1-2-7]

Método para a manufatura de produto modificado com halogênio de anel de piridina.



(1b-3) (1b-5)

(onde R^1, R^2 e Hal são definidos como acima; R^{12} representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, ou OR^7 (R^7 é definido como acima).)

O composto (1b-12), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está ou pode ser obtido a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

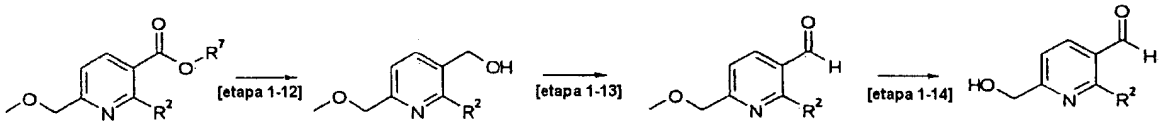
[Etapa 1-11]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-13) é obtido por substituição de um átomo de hidrogênio sobre o anel de piridina do composto (1b-12) por um átomo de halogênio. Esta etapa pode ser realizada de acordo com, por exemplo, o European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 12, Nº 6, 531-536, ou o Journal of Organic Chemistry, Vol. 49, Nº 26, 5237-5243, ou similar. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que

ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de halogênios, tais como o clorofórmio e o diclorometano; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de ácidos, tais como o ácido acético e a solução aquosa de ácido clorídrico; o sulfóxido de dimetila; a acetonitrila; os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos do reagente de halogenação incluem a N-clorossuccinimida, a N-bromossuccinimida, o cloro e o bromo. O reagente de halogenação é usado na quantidade de 1,0 a 1,5 equivalente, com base no composto (1b-12). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até 50°C, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-2-8]

Método para a manufatura do composto (1b-6):



(1b-14) (1b-15) (1b-16) (1b-17)

(onde R^2 e R^7 são definidos como acima.)

O composto (1b-14) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1-2-4] dado acima.

[Etapa 1-12]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-15) é obtido por redução do composto (1b-14). O composto (1b-15)

pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-4].

[Etapa 1-13]

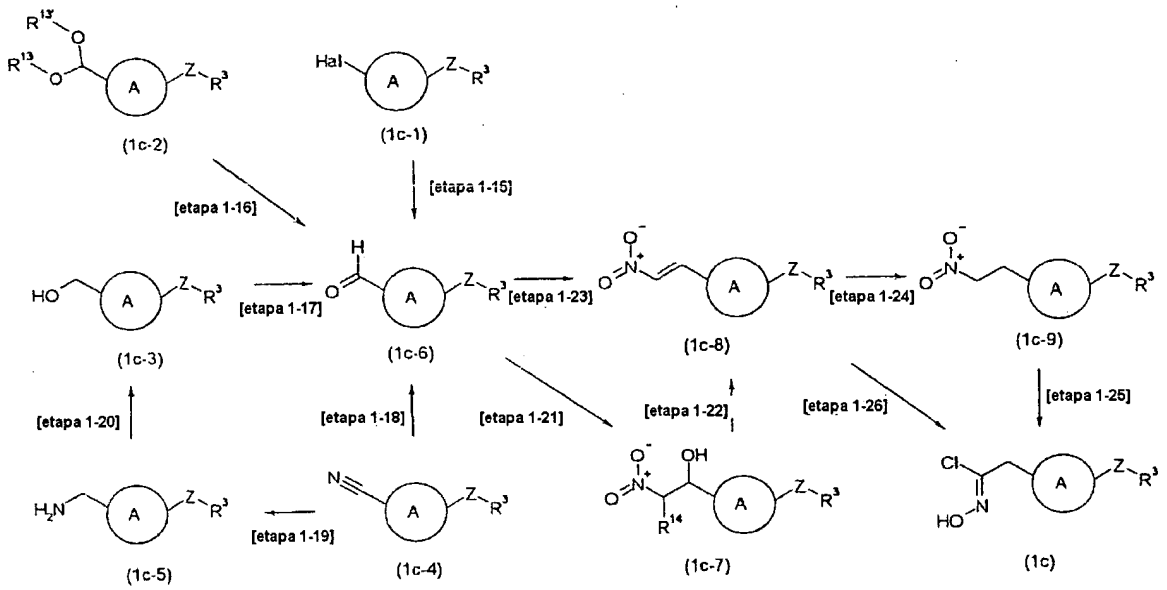
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-16) é obtido por oxidação do composto (1b-15). O composto (1b-16) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-5].

[Etapa 1-14]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1b-17) é obtido por reação do composto (1b-16) com o tribrometo de boro. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o cloreto de metileno; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes mistos dos precedentes, ou similares. O tribrometo de boro pode ser usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1b-16), preferivelmente 3 equivalentes. A temperatura da reação é de -20°C até a temperatura ambiente, e preferivelmente 0°C. O tempo de reação são 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-3-1]

Método 1 para a manufatura do composto (1c):



(onde o anel A, R^3, Z e Hal são definidos como acima, R^{13} e $R^{13'}$ representam grupos alquila de C_{1-6} ou -$(CH_2)_n$- reticulado, n é 2 ou 3, e R^{14} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de sódio, um átomo de potássio e um átomo de lítio.)

Cada composto no esquema de reação acima, que são produtos comercialmente disponíveis, pode ser usado como está, ou cada composto pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. Além disso, cada composto pode ser manufaturado pelos métodos descritos nos exemplos de manufatura, nos exemplos, e pelos métodos descritos no [Método de Manufatura 1-3-1] até o [Método de Manufatura 1-3-23].

[Etapa 1-15]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-6) é obtido por reação de um reagente de formilação com um composto organometálico, obtido por substituição do átomo de halogênio no composto (1c-1) por um átomo de metal. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado

nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos preferíveis dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico. Os exemplos do composto organometálico incluem os compostos de organolítio obtidos usando uma base, tal como o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio e a lítio diisopropilamida, ou os reagentes de Grignard obtidos usando uma base, tal como o magnésio metal, o brometo de etil magnésio e o cloreto de isopropil magnésio. Uma quantidade catalítica de iodo, dibromoetano e similar pode ser adicionada quando preparando os reagentes de Grignard usando o magnésio metal. A temperatura para a preparação do composto de organolítio é de -78°C até a temperatura ambiente, preferivelmente de -78°C até -40°C, a base é usada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-1), e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas. A temperatura para a preparação dos reagentes de Grignard usando o magnésio metal é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, o magnésio metal é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-1), e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas. A temperatura para preparar os reagentes de Grignard usando o brometo de etil magnésio ou o cloreto de isopropil magnésio é de -60°C até a temperatura de refluxo, o brometo de etil magnésio ou o brometo de isopropil magnésio é usado na quantidade de 1 a 1,6 equivalente, com base no composto (1c-1), e o tempo de reação é de 5 minutos a 12 horas. Os

exemplos dos agentes de formilação incluem a dimetilformamida, a N-formilpiperidina, a N-formilmorfolina, a N-metilformanilida e similares. O reagente de formilação pode ser usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, preferivelmente 1 a 2 equivalentes, com base no composto organometálico. A temperatura para a reação do composto organometálico e o reagente de formilação é de -78°C até a temperatura ambiente, no caso dos compostos de organolítio, com um tempo de reação sendo de 5 minutos até 6 horas, enquanto que no caso dos reagentes de Grignard, a temperatura de reação é de -78°C até a temperatura de refluxo do solvente, com um tempo de reação sendo de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-16]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-6) é obtido por reação de um ácido com o acetal do composto (1c-2), de modo a desproteger o acetal. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; o sulfóxido de dimetila e a água, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do ácido nesta reação incluem os ácidos inorgânicos, tais como

o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, e o ácido bromídrico; os ácidos orgânicos, tais como o ácido cítrico, o ácido trifluoracético, o ácido *p*-toluenossulfônico e similares. O ácido pode ser usado na quantidade de a partir de uma quantidade catalítica até uma quantidade em excesso com base no composto (1c-2). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo do solvente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-17]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-6) é obtido por oxidação do composto (1c-3). O composto (1c-6) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-5].

[Etapa 1-18]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-6) é obtido por redução do composto (1c-4). O composto (1c-6) pode ser obtido por meio da reação de redução usando um agente redutor, tal como o hidreto de diisobutilalumínio, o hidredo de sódio trietoxialumínio, o hidreto de lítio trietoxialumínio e similares. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado, porém, no caso de uma reação de redução usando um agente redutor, podem ser usados os hidrocarbonetos, tais como o tolueno, e os éteres, tais como o tetraidrofurano. O agente redutor é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-4). A temperatura de reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-19]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-5) é obtido por redução do composto (1c-4). O composto (1c-5) pode ser obtido pela reação de redução usando um agente redutor, tal como o hidreto de lítio alumínio ou o hidreto de diisobutilalumínio, ou por hidrogenação catalítica usando um níquel Raney, paládio-carbono ou outro catalisador, em uma atmosfera de hidrogênio. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado, porém, no caso de uma reação de redução usando um agente redutor, podem ser usados, preferivelmente, os éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico, ou os hidrocarbonetos, tais como o tolueno, enquanto que no caso da hidrogenação catalítica, podem ser usados, preferivelmente, os álcoois, tais como o metanol, o etanol, o propanol e similares. O agente redutor é usado na quantidade de 1 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-4). Não há nenhuma limitação particular sobre a temperatura da reação, porém, no caso da reação de redução usando um agente redutor, a temperatura da reação é de -78°C até uma temperatura de refluxo do solvente usado, enquanto que no caso da hidrogenação catalítica, a temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até uma temperatura de refluxo do solvente usado. O tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas. A pressão atmosférica, no caso da hidrogenação catalítica, é de 101,325 a 405,3 kPa (1 a 4 atm). Uma quantidade de catalisador a partir de uma quantidade catalítica até um excesso pode ser usada na hidrogenação catalítica.

[Etapa 1-20]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-3) é obtido por conversão dos grupos amino do composto (1c-5) nos grupos acetóxi, por reação com o nitrito de sódio e o ácido acético, seguida por hidrólise usando uma base.

Reação de acetoxilação: O exemplo preferível do solvente usado nesta reação inclui um solvente misto de ácido acético e água. Mais preferivelmente, a razão de ácido acético para água é de 1:5 a 5:1. O nitrito de sódio é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-5). A temperatura de reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 1 hora até 12 horas.

Reação de hidrólise: Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente nesta reação incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e a água, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o carbonato de potássio e similares. A temperatura da reação é de 0°C até 60°C, preferivelmente de 20°C até 40°C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 12 horas.

O composto (1c-3) pode também ser obtido a partir do composto (1c-5) pelo método descrito como Método Alternativo (1) abaixo.

Método Alternativo (1):

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-3) é obtido por aquecimento do composto (1c-5), na presença de uma base forte. O exemplo preferível do solvente nesta etapa inclui o dietileno glicol, e o exemplo preferível da base inclui o hidróxido de potássio. O hidróxido de potássio é usado na quantidade de 5 a 30 equivalentes, com base no composto (1c-5), a temperatura da reação é de 150°C até 230°C, e o tempo de reação é de 1 hora até 12 horas. Observar que, durante a reação, um gás inativo é preferivelmente substituído dentro do recipiente da reação.

[Etapa 1-21]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-7) é obtido por reação do composto (1c-6) com o nitrometano, na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; e similares. Os exemplos da base nesta reação incluem o metóxido de sódio, o etóxido de sódio, o *n*-butil lítio, a lítio diisopropilamida, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o carbonato de potássio, o *t*-butóxido de potássio ou similar. O nitrometano pode ser usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-6). A base é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-6). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de

reação é de 5 minutos até 48 horas.

[Etapa 1-22]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-8) é obtido por esterificação dos grupos hidroxila do composto (1c-7), na presença de uma base, seguida por eliminação *in situ*. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o cloreto de metileno, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base nesta reação incluem a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina e similares. Os exemplos dos agentes de esterificação incluem o anidrido acético, o cloreto de metanossulfonila, o cloreto de *p*-toluenossulfonila e similares. A base é usada na quantidade de 1,0 a 4,0 equivalentes, com base no composto (1c-7). O agente de esterificação é usado na quantidade de 1,0 a 2,0 equivalentes, com base no composto (1c-7). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas.

O composto (1c-8) pode também ser obtido a partir do composto (1c-7) pelo método descrito abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (1c-8) pode

ser obtido por desidratação do composto (1c-7) em um solvente de ácido acético, na presença de um sal de ácido acético. O ácido acético é usado como o solvente nesta reação, porém um solvente misto de ácido acético e metanol, tetraidrofurano e similar pode também ser usado. Os exemplos do sal de ácido acético incluem o acetato de amônio, o sal de ácido etileno diamina diacético e similares. O sal de ácido acético é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-7). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 72 horas.

[Etapa 1-23]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-8) é obtido por reação do composto (1c-6) com o nitrometano, na presença de uma base, e então desidratação por adição de um ácido ao sistema de reação. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta reação incluem a água; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base usada nesta reação incluem o metóxido de sódio, o etóxido de sódio, o *n*-butil lítio, a lítio diisopropilamida, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o carbonato de potássio, o *t*-butóxido de potássio e similares. Os exemplos do ácido usado nesta reação incluem o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico,

o ácido acético e similares. O nitrometano é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-6). A base é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-6). O ácido pode ser adicionado em uma quantidade em excesso. A temperatura da reação para a reação com o nitrometano é de -78°C até a temperatura de refluxo, com um tempo de reação sendo de 5 minutos até 48 horas. A temperatura da reação para a reação de desidratação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, com um tempo de reação sendo de 5 minutos até 48 horas.

O composto (1c-8) pode também ser obtido a partir do composto (1c-6) pelo método dado abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (1c-8) pode ser obtido por reação do composto (1c-6) com o nitrometano, na presença de um sal de ácido acético. O ácido acético é usado como o solvente nesta reação, porém um solvente misto de ácido acético e metanol, tetraidrofurano e similar pode também ser usado. Os exemplos do sal de ácido acético usado nesta reação incluem o acetato de amônio, o sal de ácido etilenodiamina diacético e similares. O nitrometano é usado na quantidade de 1 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-6). O sal de ácido acético é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-6). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 72 horas.

[Etapa 1-24]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-9) é obtido por redução do composto (1c-8). Para obter bons resultados, um ácido, tal como o ácido acético ou o ácido clorídrico, pode ser adicionado. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; e o sulfóxido de dimetila e similares. Os exemplos do agente redutor usado nesta reação incluem o boroidreto de sódio, o boroidreto de lítio e similares. O agente redutor é usado na quantidade de 0,5 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-8). A temperatura de reação é de -20°C até 80°C, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas. No caso de adicionar o ácido, o ácido pode ser adicionado na quantidade de 1 equivalente para a quantidade de solvente, com base no agente redutor.

[Etapa 1-25]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c) é obtido por anionização da porção de nitroetila no composto (1c-9), usando uma base, seguida por adição do cloreto de titânio (IV).

Reação de anionização do composto (1c-9): Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de

álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; e similares. Os exemplos da base usada nesta reação incluem o metóxido de lítio, o metóxido de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o *n*-butil lítio e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-9). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 1 hora.

Reação com o cloreto de titânio (IV): Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; e o cloreto de metileno, o 1,2-dicloroetano, os solventes mistos dos precedentes e similares. O cloreto de titânio (IV) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-9). A temperatura da reação é de -10°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

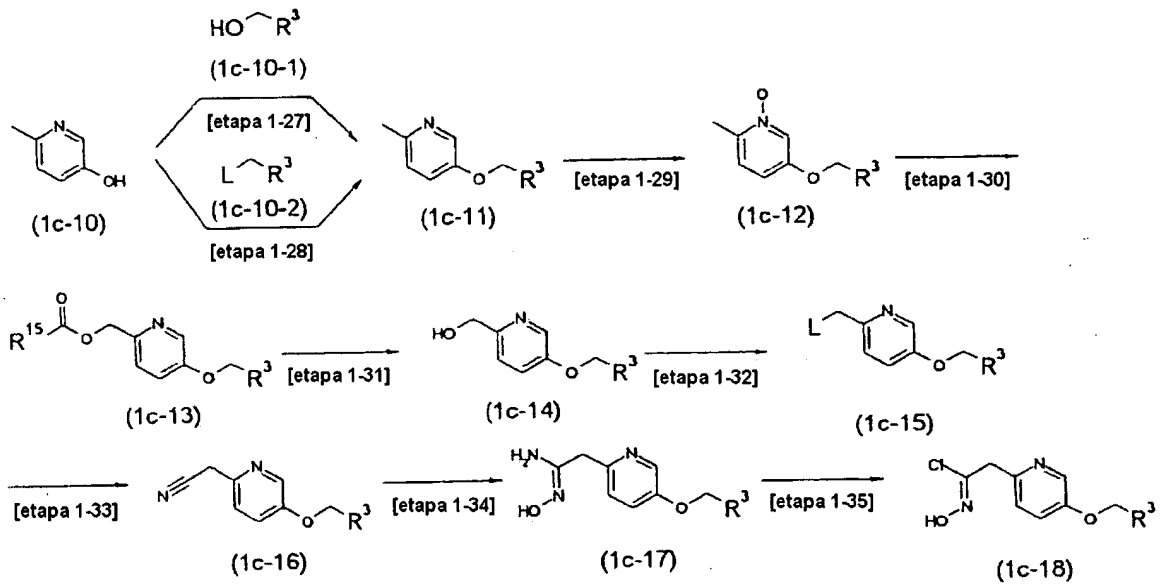
[Etapa 1-26]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c) é obtido por reação do composto (1c-8) com o cloreto de titânio (IV), na presença do trietilsilano. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; e o cloreto de metileno, o 1,2-

dicloroetano, os solventes mistos dos precedentes e similares. O trietilsilano é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-8). O cloreto de titânio (IV) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-8). A temperatura da reação é de -20°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

[Método de Manufatura 1-3-2]

Método 2 para a manufatura do composto (1c)



(onde R^3 é definido como acima; na fórmula, R^{15} representa um grupo alquila de C_{1-6} que pode ser substituído com um halogênio ou similar; L representa um grupo de partida, tal como um átomo de halogênio, um grupo *p*-toluenossulfonila e um grupo trifluormetanossulfonila.)

O composto (1c-10), o composto (1c-10-1) e o composto (1c-10-2), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-27]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-11) é obtido por reação do composto (1c-10) com um composto de organofósforo, um reagente azo e o composto (1c-10-1). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o acetato de etila; a acetonitrila; o cloreto de metileno; os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do composto de organofósforo incluem a trifenil fosfina, a tri-*n*-butil fosfina e similar. Os exemplos do composto azo incluem os derivados de éster, tais como o azodicarboxilato de dietila e o azodicarboxilato de diisopropila, e os derivados de amida, tais como a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. O composto (1c-10-1) é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-10). O composto de organofósforo é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-10). O reagente azo é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-10). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-28]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-11) é

obtido por reação do composto (1c-10) com o composto (1c-10-2), na presença de uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, o éter dietílico ou similar; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno ou similar; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida, a N-metilpirrolidinona ou similar; os solventes de álcoois, tais como o metanol, o etanol ou similar; o sulfóxido de dimetila; os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o etóxido de sódio, o metóxido de sódio, a N,N-diisopropiletilamina, a trietilamina, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-10-2). O composto (1c-10-2) é usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-10). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 6 horas.

[Etapa 1-29]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-12) é obtido por reação do composto (1c-11) com o peróxido. Os exemplos do peróxido usado nesta reação incluem o ácido *m*-cloroperbenzóico, o peróxido de hidrogênio, o dimetil-dioxirano, o peróxido de benzoíla, o ácido peracético ou

similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de halogênio, tais como o clorofórmio e o cloreto de metileno; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno, o éter dietílico; a acetona; a acetonitrila; o ácido acético; a água ou similar. O peróxido é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-11). A temperatura da reação é de -40°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 minuto até 48 horas.

[Etapa 1-30]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-13) é obtido por reação do composto (1c-12) com um anidrido ácido. Os exemplos do anidrido ácido usado nesta reação incluem o anidrido acético, o anidrido de ácido trifluoracético, ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de halogênio, tais como o clorofórmio e o cloreto de metileno; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; o ácido acético, o ácido trifluoracético ou similar. O anidrido ácido pode também ser usado como o solvente. O anidrido ácido é usado na quantidade de 1

equivalente até um excesso, com base no composto (1c-12). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-31]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-14) é obtido por hidrólise do composto (1c-13). O composto (1c-14) pode ser obtido por hidrólise do composto (1c-13), por exemplo, na presença de um ácido, tal como o ácido sulfúrico, ou, por exemplo, na presença de um álcali, tal como o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o metóxido de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de sódio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de halogênio, tais como o cloreto de metileno e o clorofórmio; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, a acetonitrila, a água, os solventes mistos dos precedentes ou similares. O ácido ou a base é usada na quantidade de 1 equivalente até um excesso, com base no composto (1c-13). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-32]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-15) é

obtido por conversão do grupo hidroxila do composto (1c-14) em um grupo de partida.

Quando L for um grupo metanossulfonilóxi, grupo *p*-toluenossulfonilóxi ou outro éster de ácido sulfúrico; o composto (1c-15) pode ser obtido por reação do composto (1c-14) com o cloreto de sulfonila, sob condições básicas. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, o cloreto de metileno, os solventes mistos dos precedentes ou similares. Os exemplos do cloreto de sulfonila incluem o cloreto de metanossulfonila, o cloreto de *p*-toluenossulfonila e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-14). O cloreto de sulfonila é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-14). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

Quando L for um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o composto (1c-15) pode ser obtido por halogenação do composto (1c-14) com o tetraclorometano ou o tetrabromometano, na presença de trifenilfosfina. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa

proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o cloreto de metileno, os solventes mistos dos precedentes ou similares. O tetraclorometano ou o tetrabromometano pode também ser usado como o solvente. A trifenilfosfina é usada na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-14). O tetraclorometano ou o tetrabromometano é usado na quantidade de 1 equivalente para a quantidade de solvente, com base no composto (1c-14). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos a 12 horas.

O composto (1c-15) pode também ser obtido a partir do composto (1c-14), de acordo com os métodos descritos abaixo como Métodos Alternativos (1), (2) e (3).

Método Alternativo (1):

O composto (1c-14) pode ser convertido no composto (1c-15) sob condições ácidas. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o éter dietílico; a água, o acetato de etila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Nesta reação, um agente de transferência de fases, tal como o brometo de tetrabutilamônio, pode ser usado na quantidade de 0,01 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-14). Os exemplos do ácido incluem o ácido clorídrico, o ácido bromídrico e similar. O ácido sulfúrico pode também

ser adicionado para obter bons resultados. A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

Método Alternativo (2): O composto (1c-15) pode ser obtido por reação do composto (1c-14) com o cloreto de tionila. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; e a acetonitrila, o clorofórmio, o cloreto de metileno e similar, e o cloreto de tionila pode também ser usado como o solvente. A piridina pode também ser adicionada à reação em uma quantidade catalítica, para aperfeiçoar o rendimento. O cloreto de tionila é usado na quantidade de 1 equivalente para a quantidade de solvente, com base no composto (1c-14). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

Método Alternativo (3): O composto (1c-15) pode ser obtido por reação do composto (1c-14) com o halogeneto de fósforo. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o éter dietílico; a N,N-dimetilformamida, a acetonitrila, o clorofórmio e similares. Os exemplos do halogeneto de fósforo incluem o oxicloreto de fósforo, o tricloreto de fósforo, o tribrometo de fósforo e similares.

O halogeneto de fósforo é usado na quantidade de 0,33 até 3 equivalentes, com base no composto (1c-14). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

[Etapa 1-33]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-16) é obtido por conversão do grupo de partida do composto (1c-15) em um grupo ciano. Para obter bons resultados, um sal inorgânico, tal como o iodeto de sódio ou similar, pode também ser adicionado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-15). Os exemplos do agente de cianização usado nesta reação incluem o cianeto de sódio, o cianeto de potássio, o cianeto de lítio ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila; a acetonitrila; a acetona; a água; os solventes mistos dos precedentes ou similares. O agente de cianização é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-15). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 48 horas.

[Etapa 1-34]

Esta etapa é a etapa onde o composto (1c-17) é

obtido por reação do composto (1c-16) com o cloreto de hidroxilamônio. Os exemplos da base usada nesta reação incluem a piridina, o acetato de sódio, o acetato de potássio, o bicarbonato de sódio, o carbonato de sódio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os hidrocarbonetos halogenados, tais como o diclorometano e o clorofórmio; os sulfóxidos, tais como o sulfóxido de dimetila; os éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os álcoois, tais como o metanol e o etanol; as amidas, tais como a N-metilpirrolidinona, a N,N-dimetilformamida e a N,N-dimetilacetamida; a piridina; a água, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. O cloreto de hidroxilamônio é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-16). A base é usada na quantidade de 1 equivalente até um excesso, com base no composto (1c-16). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura do refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

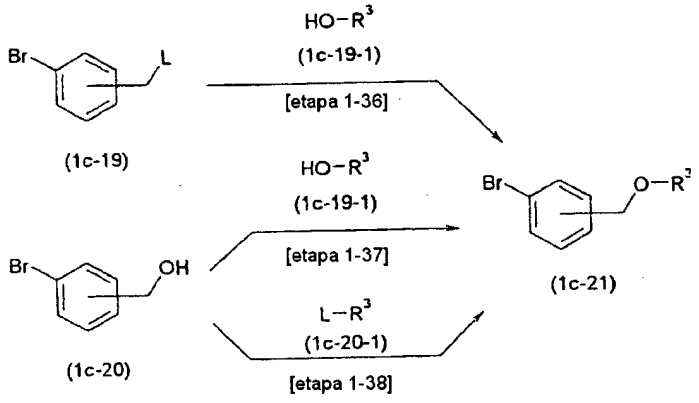
[Etapa 1-35]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-18) é obtido por reação do composto (1c-17) com o nitrito de sódio e uma fonte de cloro. Os exemplos da fonte de cloro usada nesta reação incluem o ácido clorídrico, o cloreto de cobre ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os

materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila; a acetonitrila; a acetona; a solução aquosa de ácido clorídrico; a água; os solventes mistos dos precedentes, ou similares. O nitrito de sódio pode ser usado na quantidade de 1 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-17). A fonte de cloro pode ser usada na quantidade de 1 equivalente até um excesso, com base no composto (1c-17). A temperatura da reação é de -40°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 minuto até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-3-3]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-1):



(onde R^3 e L são definidos como acima.)

O composto (1c-19), o composto (1c-20), o composto (1c-19-1) e o composto (1c-20-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser obtidos a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-36]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-21) é obtido por reação do composto (1c-19) com o composto (1c-19-1), na presença de uma base. O composto (1c-21) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-28].

[Etapa 1-37]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-21) é obtido por reação do composto (1c-20) com um composto de organofósforo, um reagente azo e o composto (1c-19-1). O composto (1c-21) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-27].

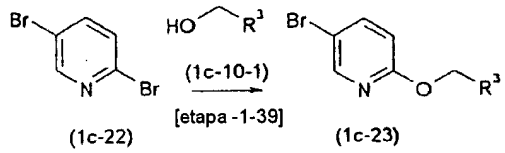
[Etapa 1-38]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-21) é obtido por reação do composto (1c-20) com o composto (1c-20-1), na presença de uma base. Uma quantidade catalítica de iodeto de sódio, iodeto de potássio ou iodeto de tetrabutilamônio pode ser adicionada, para obter bons resultados, e um catalisador de cobre pode também ser adicionado para obter bons resultados. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de

dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o etóxido de sódio, o metóxido de sódio, a N,N-diisopropiletilamina, a trietilamina, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio e similares. Os exemplos dos catalisadores de cobre incluem o cobre, o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similares. O composto (1c-20-1) é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-20). A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-20). O catalisador de cobre pode ser usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-20). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 1-3-4]

Método 2 para a manufatura do composto (1c-1):



(onde R^3 é definido como acima.)

O composto (1c-22) e o composto (1c-10-1) podem ser produtos comercialmente disponíveis ou podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

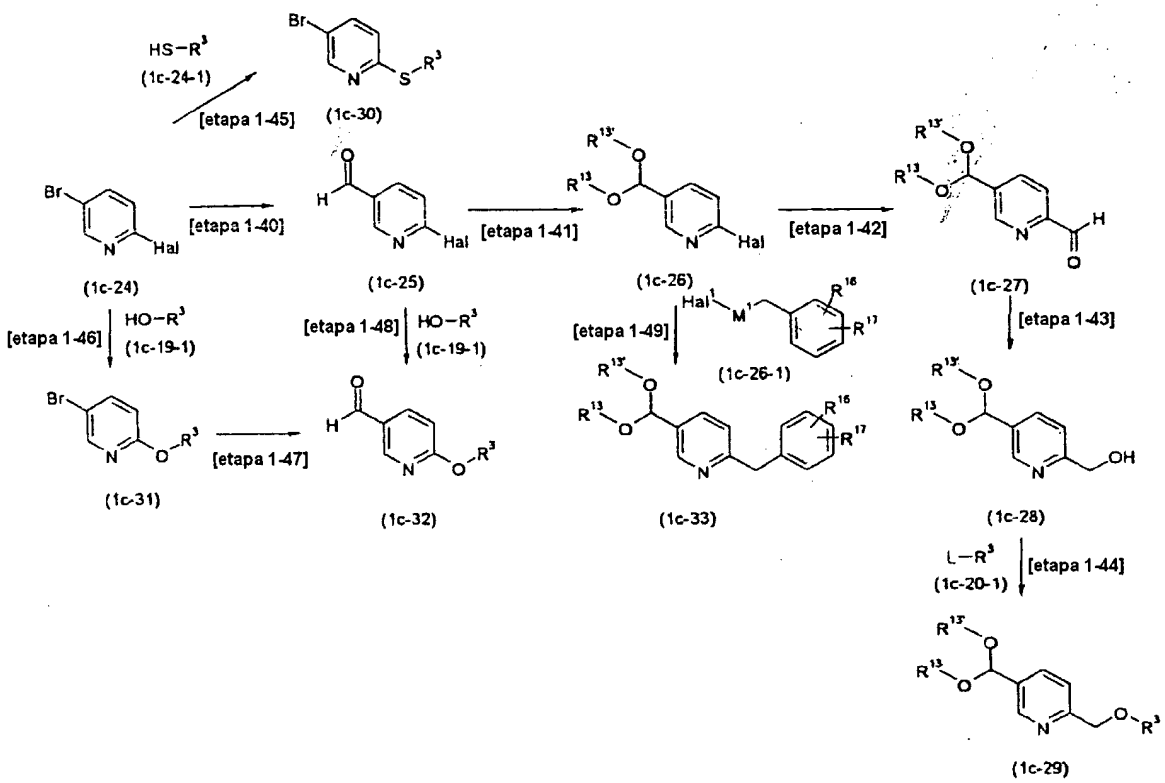
[Etapa 1-39]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-23) é obtido por reação do composto (1c-22) com o composto (1c-10-

1), na presença de uma base. Um catalisador de cobre pode também ser adicionado nesta reação. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o etóxido de sódio, o metóxido de sódio, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio e similares. Os exemplos do catalisador de cobre incluem o cobre, o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-10-1). O composto (1c-10-1) é usado na quantidade de 1,0 a 3,0 equivalentes, com base no composto (1c-22). O catalisador de cobre pode ser usado na quantidade de 0,01 a 1 equivalente, com base no composto (1c-10-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 1-3-5]

Método 3 para a manufatura dos compostos (1c-1), (1c-2) e (1c-6)



(onde Hal, L, R^3, R^{13} e $R^{13'}$ são definidos como acima; além disso, R^{16} e R^{17} representam um grupo halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}; Hal^1 representa um átomo de cloro e um átomo de bromo; M^1 representa um átomo de magnésio e um átomo de zinco.)

O composto (1c-24), o composto (1c-25), o composto (1c-19-1), o composto (1c-20-1), o composto (1c-24-1) e o composto (1c-26-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-40]

Esta é uma etapa onde o composto (1c-25) é obtido por conversão do composto (1c-24) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de halogênio do

composto (1c-24) por um átomo de metal, e então aplicação de um reagente de formilação. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta etapa, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação, porém o éter dietílico é desejável. Os exemplos dos compostos organometálicos incluem os compostos de organolítio obtidos por aplicação de uma base, tais como o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio ou similar. A temperatura na qual o composto de organolítio é para ser preparado é de -100°C até a temperatura ambiente, e preferivelmente de -78°C até -40°C. A base pode ser usada na quantidade de 1 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-24), e o tempo de reação é de 10 minutos a 24 horas. Os exemplos do reagente de formilação incluem a N,N-dimetilformamida, a N-formilpiperidina, a N-formilmorfolina, a N-metilformanilida ou similar. O reagente de formilação pode ser usado na quantidade de 1 a 20 equivalentes, com base no composto (1c-24), e preferivelmente 1 a 2 equivalentes. A temperatura para a reação do composto organometálico e o reagente de formilação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-41]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-26) é obtido por proteção do grupo formila do composto (1c-25) com um acetal, na presença de um álcool e um catalisador de ácido. Os exemplos preferíveis do álcool usado nesta reação incluem o metanol, o etanol, o etileno glicol, o propileno glicol ou similar. Os exemplos do catalisador de ácido

incluem o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, o ácido *p*-toluenossulfônico, o ácido acético, o cloreto de amônio ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta etapa, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol, o etanol e o etileno glicol; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o diclorometano e o clorofórmio, ou similares. O álcool é usado na quantidade de 1 equivalente para a quantidade de solvente, com base no composto (1c-25). O catalisador de ácido é usado na quantidade de 0,05 equivalente até um excesso, com base no composto (1c-25). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-42]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-27) é obtido por conversão do composto (1c-26) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de halogênio do composto (1c-26) por um átomo de metal, e então aplicação de um reagente de formilação. O composto (1c-27) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-15].

[Etapa 1-43]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-28) é obtido por redução do composto (1c-27). Os exemplos do

agente redutor usado nesta reação incluem o boroidreto de sódio, o boroidreto de lítio, o alumínio hidreto de lítio, ou similar. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de éteres, tais como o éter dietílico e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o diclorometano e o clorofórmio; a água, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. De preferência, os solventes de álcoois são desejáveis quando usando um agente redutor tal como o alumínio hidreto de lítio. O agente redutor é usado na quantidade de 0,25 a 4 equivalentes, com base no composto (1c-27). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-44]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-29) é obtido por reação do composto (1c-28) e o composto (1c-20-1), na presença de uma base. O composto (1c-29) pode ser obtido de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-38].

[Etapa 1-45]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-30) é obtido por reação do composto (1c-24) e o composto (1c-24-1), na presença de uma base. O composto (1c-30) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da

[Etapa 1-39].

[Etapa 1-46]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-31) é obtido por reação do composto (1c-24) e o composto (1c-19-1), na presença de uma base. O composto (1c-31) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-39].

[Etapa 1-47]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-32) é obtido por conversão do composto (1c-31) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de halogênio do composto (1c-31) por um átomo de metal, e então reação com um agente de formilação. O composto (1c-32) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-15].

[Etapa 1-48]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-32) é obtido por reação do composto (1c-25) e o composto (1c-19-1), na presença de uma base. O composto (1c-32) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-39].

[Etapa 1-49]

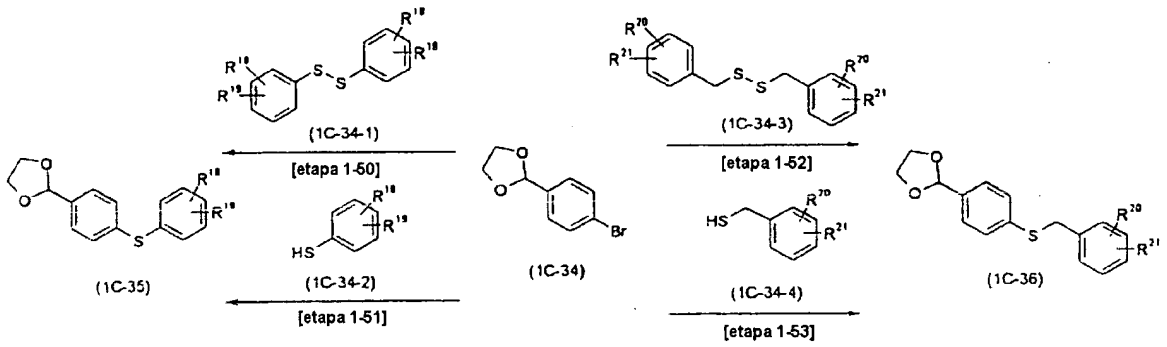
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-33) é obtido por reação do composto (1c-26) e o composto (1c-26-1), na presença de um catalisador de níquel. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos preferíveis do

solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, a dioxana e o éter dietílico. Os exemplos do catalisador de níquel incluem o cloreto de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II), o cloreto de bis(trifenilfosfina) níquel (II), o cloreto de 1,2-bis(difenilfosfino)etano níquel (II), o cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno níquel (II) ou similar. O composto (1c-26-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-26), e o catalisador de níquel é usado na quantidade de 0,02 a 0,2 equivalente, com base no composto (1c-26). A temperatura da reação é de -10°C até 80°C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 12 horas.

Além disso, quando M^1 for um átomo de zinco, o composto (1c-26-1) pode ser preparado *in situ* e usado na reação, conforme descrito abaixo. A reação na [Etapa 1-49] pode ser realizada por síntese do composto (1c-26-1) *in situ*, usando o halogeneto de benzila e o zinco ativado. Neste caso, o zinco ativado é usado na quantidade de 1 a 1,3 equivalente, com base no halogeneto de benzila. A temperatura da reação para obter o composto (1c-26-1) é de -10°C até a temperatura ambiente, preferivelmente de -5°C até 10°C, e o tempo de reação é de 1 hora a 10 horas.

[Método de Manufatura 1-3-6]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-2)



(onde R^{18}, R^{19}, R^{20} e R^{21} representam um halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}e um grupo alcóxi de C_{1-6}.)

O composto (1c-34), o composto (1c-34-1), o composto (1c-34-2), o composto (1c-34-3) e o composto (1c-34-4), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-50]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-35) é obtido por conversão do composto (1c-34) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de halogênio do composto (1c-34) por um átomo de metal, e então reação com o composto (1c-34-1). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos preferíveis do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico. Os exemplos do composto organometálico incluem os compostos de organolítio obtidos por aplicação de uma base, tais como o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio, a lítio diisopropil amida, ou similar. A temperatura na qual o composto de organolítio é para ser preparado é de -78°C

até a temperatura ambiente, preferivelmente de -78°C até -40°C. A base é usada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-34). O tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas. O composto (1c-34-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-34). A temperatura para reagir o composto de organolítio e o composto (1c-34-1) é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 12 horas.

[Etapa 1-51]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-35) é obtido por reação do composto (1c-34) e o composto (1c-34-2), na presença de uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o etóxido de sódio, o metóxido de sódio, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio ou similar. A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-34). O composto (1c-34-2) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-34). A temperatura da reação é a partir da temperatura

ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-52]

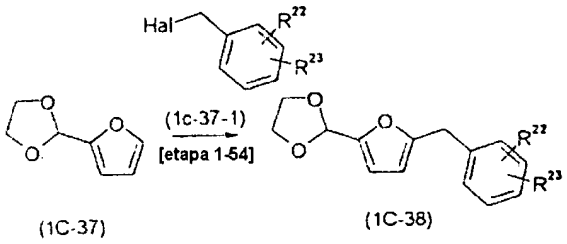
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-36) é obtido por conversão do composto (1c-34) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de halogênio do composto (1c-34) por um átomo de metal, e então reação do composto (1c-34-3). O composto (1c-36) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-50]

[Etapa 1-53]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-36) é obtido por reação do composto (1c-34) e o composto (1c-34-4), na presença de uma base. O composto (1c-36) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-51].

[Método de Manufatura 1-3-7]

Método 2 para a manufatura do composto (1c-2)



(onde Hal é definido como acima; R^{22} e R^{23} representam um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}.)

O composto (1c-37) e o composto (1c-37-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos

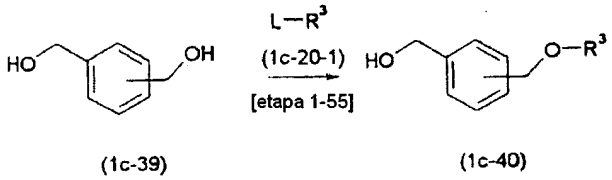
comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-54]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-38) é obtido por conversão do composto (1c-37) em um composto organometálico, por substituição de um átomo de hidrogênio na posição 5 do composto (1c-37) por um átomo de metal, e então reação com o composto (1c-37-1). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos preferíveis do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico. Os exemplos do composto organometálico incluem os compostos de organolítio obtidos por aplicação de uma base, tais como o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio, a lítio diisopropil amida, ou similar. A temperatura na qual o composto de organolítio é para ser preparado é de -78°C até a temperatura ambiente, preferivelmente de -78°C até -40°C. A base é usada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-37). O tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas. O composto (1c-37-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-37). A temperatura para reagir o composto organometálico e o composto (1c-37-1) é de -78°C até a temperatura ambiente. O tempo de reação é de 5 minutos até 12 horas.

[Método de Manufatura 1-3-8]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-3)



(onde R^3 e L são definidos como acima.)

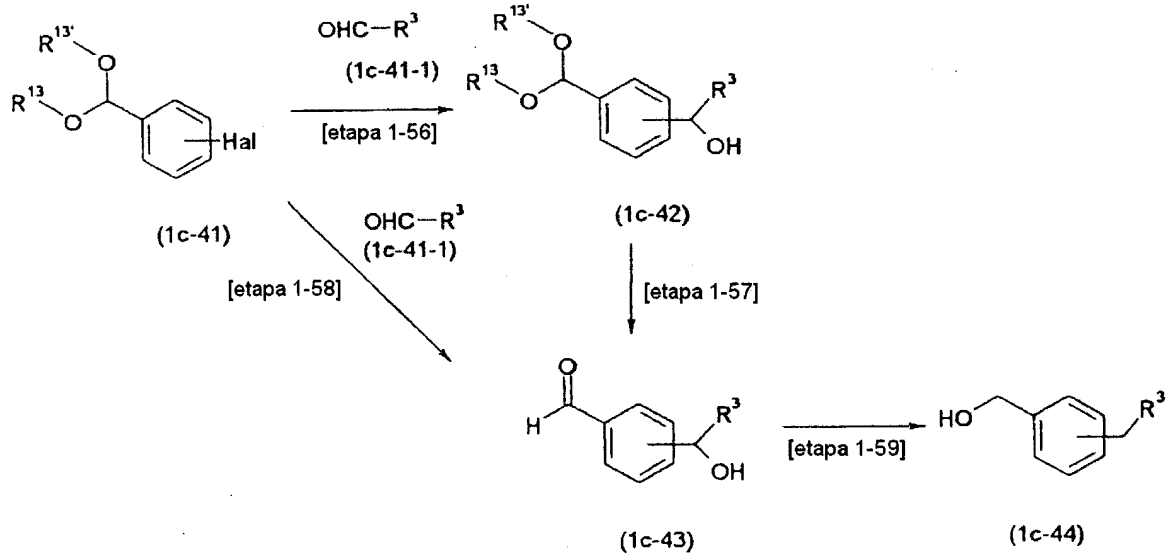
O composto (1c-39) e o composto (1c-20-1) podem ser produtos comercialmente disponíveis ou podem também ser manufaturados a partir dos produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-55]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-40) é obtido por reação do composto (1c-39) com o composto (1c-20-1). O composto (1c-20-1) é usado na quantidade de 0,2 a 1,0 equivalente, com base no composto (1c-39). O composto (1c-40) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-38].

[Método de Manufatura 1-3-9]

Método 2 para a manufatura do composto (1c-3)



(onde R^3, R^{13}, $R^{13'}$ e Hal são definidos como acima.)

O composto (1c-41) e o composto (1c-41-1) podem

ser produtos comercialmente disponíveis ou podem também ser manufaturados a partir dos produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-56]

Esta etapa é uma etapa onde o átomo de halogênio no composto (1c-41) é substituído por um átomo de metal, para obter um composto organometálico, o qual é então reagido com o composto (1c-41-1) para obter o composto (1c-42). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes mistos dos precedentes, e similares. Os exemplos do reagente para converter o composto (1c-41) em um composto organometálico incluem o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o brometo de etil magnésio, o cloreto de etil magnésio, o cloreto de isopropil magnésio, o magnésio, o zinco e similares. O reagente para converter o composto (1c-41) em um composto organometálico é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-41). O composto (1c-41-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-41). A temperatura da reação na reação para converter o composto (1c-41) em um composto organometálico é de -78°C até a temperatura de refluxo, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 12 horas. A temperatura de reação na reação de

adicionar o composto (1c-41-1) é de -78°C até a temperatura ambiente, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 6 horas.

[Etapa 1-57]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-43) é obtido por desproteção do acetal do composto (1c-42). O composto (1c-43) é manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-16].

[Etapa 1-58]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-43) é obtido por reação do composto (1c-41) com o composto (1c-41-1). Nesta etapa, o composto (1c-42) é obtido de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-56], após o que um ácido é adicionado no sistema de reação ou no estágio de preparação, para obter o composto (1c-43). Os exemplos dos ácidos usados nesta reação incluem os ácidos inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico e o ácido bromídrico; os ácidos orgânicos, tais como o ácido cítrico, o ácido trifluoracético e o ácido *p*-toluenossulfônico; os géis de sílica ácidos e similares. O ácido pode ser usado nas quantidades a partir da quantidade catalítica até a quantidade de solvente, com base no composto (1c-41). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo do solvente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas.

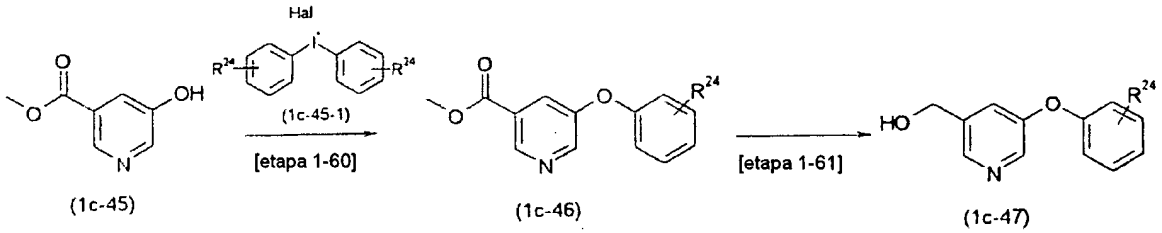
[Etapa 1-59]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-44) é obtido por redução do composto (1c-43). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação,

desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos dos solventes usados nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; e similares. Os exemplos do agente redutor incluem o hidreto de lítio alumínio-cloreto de alumínio e similares. O hidreto de lítio alumínio é usado na quantidade de 2 a 6 equivalentes, com base no composto (1c-43). O cloreto de alumínio é usado na quantidade de 2 a 9 equivalentes, com base no composto (1c-43). A temperatura de reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 1-3-10]

Método 3 para a manufatura do composto (1c-3)



(onde Hal é definido como acima; R^{24} representa um átomo de hidrogênio, um halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}, ou similar.)

O composto (1c-45) e o composto (1c-45-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-60]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-46) é

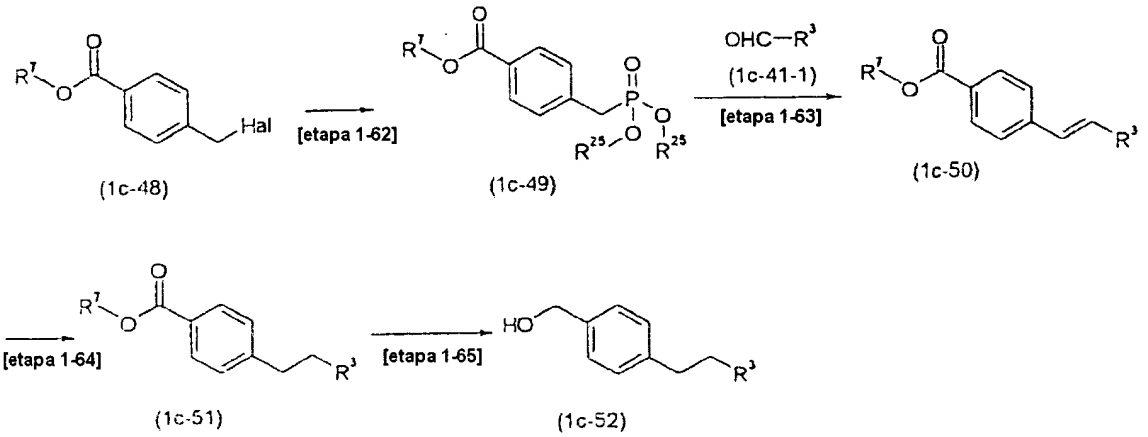
obtido por reação do composto (1c-45) e o composto (1c-45-1). O composto (1c-46) pode ser obtido por reação do composto (1c-45) e o composto (1c-45-1), por exemplo, em um solvente, tal como o tetraidrofurano, a N,N-dimetilformamida ou o sulfóxido de dimetila, por exemplo, na presença de uma base, tal como o *t*-butóxido de potássio. O composto (1c-45-1) é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-45). A base é usada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-45). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo. O tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-61]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-47) é obtido por redução do composto (1c-46). O composto (1c-47) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-4].

[Método de Manufatura 1-3-11]

Método 4 para a manufatura do composto (1c-3)



(onde R^3, R^7 e Hal são definidos como acima; além disso, R^{25} representa um grupo alquila de C_{1-6}.)

O composto (1c-48) e o composto (1c-41-1), que são

produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-62]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-49) é obtido por substituição de um átomo de halogênio do composto (1c-48) por um átomo de fósforo. Esta reação é efetuada misturando-se o composto (1c-48) e o fosfito de trialquila em um solvente ou na ausência do solvente, e aquecendo-se. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno, ou os solventes mistos dos precedentes. O fosfito de trialquila é adicionado na quantidade de 1 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-48). A temperatura da reação é de 100°C até 150 °C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 2 horas.

[Etapa 1-63]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-50) é obtido por adição de uma base ao composto (1c-49) e então reação com o composto (1c-41-1). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de amidas, tais como a *N,N*-dimetilformamida e a *N*-metilpirrolidinona; ou os solventes

mistos dos precedentes. Os exemplos da base incluem os hidreto de metais, tais como o hidreto de sódio e o hidreto de potássio; os alcoolatos de metais, tais como o metóxido de sódio e o *t*-butóxido de potássio. O composto (1c-41-1) é adicionado nas quantidades de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-49). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até 80°C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 12 horas.

[Etapa 1-64]

Esta etapa é uma etapa onde uma ligação dupla do composto (1c-50) é hidrogenada, resultando no composto (1c-51). Esta etapa é uma reação pela qual a adição do hidrogênio é realizada com o composto (1c-50) em um solvente, sob uma atmosfera de hidrogênio, e usando um catalisador de metal. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de ésteres, tais como o acetato de etila, ou os solventes mistos dos precedentes. Os exemplos do catalisador de metal incluem o óxido de paládio (II), o hidróxido de paládio, o óxido de platina (IV), o níquel Raney ou similar. O catalisador de metal é usado em uma quantidade catalítica até um excesso, com base no composto (1c-50). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até 80°C, o tempo de reação é de 5 minutos até 24 horas. A pressão da

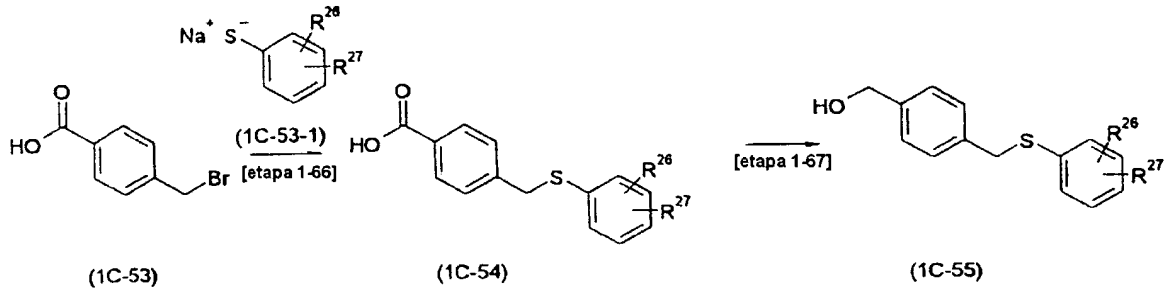
reação é de 101,325 kPa (1 atmosfera) até 405,3 kPa (4 atmosferas).

[Etapa 1-65]

Esta etapa é uma etapa onde o produto de álcool (1c-52) é obtido por redução do grupo éster do composto (1c-51). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o éter e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; ou os solventes mistos dos precedentes. Os exemplos do agente redutor incluem o boroidreto de sódio, o hidreto de lítio alumínio, o hidreto de diisobutil alumínio, ou similar. O agente redutor é adicionado na quantidade de 0,5 a 2 equivalentes do composto (1c-51). A temperatura da reação é de -20°C até a temperatura de refluxo do solvente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 1-3-12]

Método 5 para a manufatura do composto (1c-3)



(1C-53) (1C-54) (1C-55)

(onde R^{26} e R^{27} representam um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}.)

O composto (1c-53) e o composto (1c-53-1), que são

produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-66]

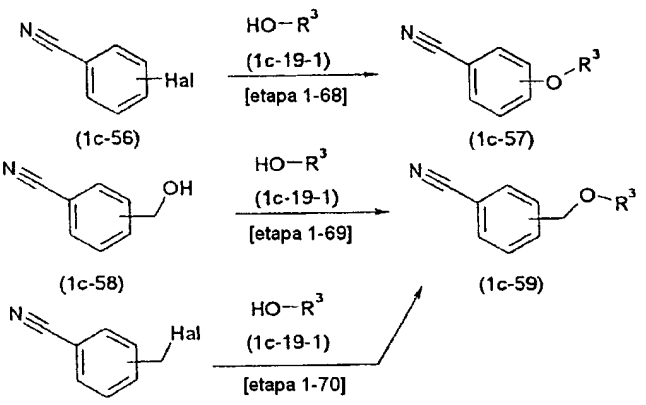
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-54) é obtido por reação do composto (1c-53) e o composto (1c-53-1). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o etanol e o metanol, ou similares. O composto (1c-53-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-53). A temperatura da reação é a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 12 horas.

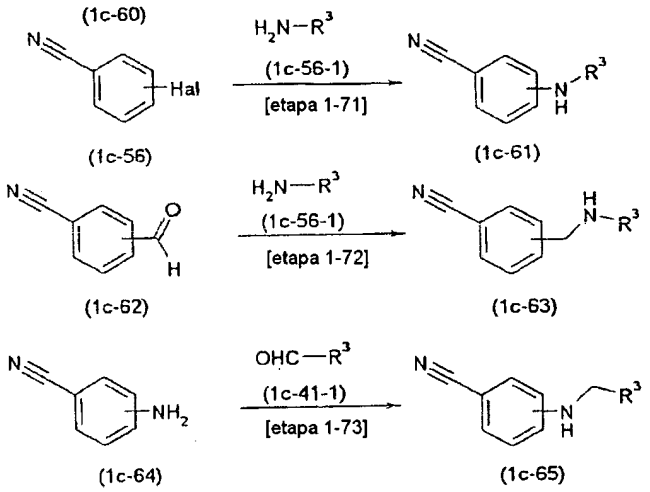
[Etapa 1-67]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-55) é obtido por redução do composto (1c-54). O composto (1c-55) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-4].

[Método de Manufatura 1-3-13]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-4):





(onde R^3 e Hal são definidos como acima.)

O composto (1c-56), o composto (1c-58), o composto (1c-60), o composto (1c-62), o composto (1c-64), o composto (1c-19-1), o composto (1c-41-1) e o composto (1c-56-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir dos produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-68]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-58) é obtido por reação do composto (1c-56) com o composto (1c-19-1), na presença de uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente usado nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido

de potássio, o etóxido de sódio, o metóxido de sódio, a N,N-diisopropiletilamina, a trietilamina, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-19-1). O composto (1c-19-1) é usado na quantidade de 1 equivalente até a quantidade de solvente, com base no composto (1c-56). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 48 horas.

[Etapa 1-69]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-59) é obtido por reação do composto (1c-58) com o composto (1c-19-1). O composto (1c-59) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-37].

[Etapa 1-70]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-59) é obtido por reação do composto (1c-60) com o composto (1c-19-1). O composto (1c-59) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-36].

[Etapa 1-71]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-61) é obtido por reação do composto (1c-56) com o composto (1c-56-1), na presença de um catalisador de paládio. Um ligante de fosfina pode também ser adicionado ao sistema de reação, para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção,

sem impedir a reação. Os exemplos do solvente nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; o solvente de hidrocarbonetos aromáticos, tal como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0), o paládio (0) pentadienona e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, o difenilfosfinoferroceno, a 2-dicicloexilfosfinobifenila, a 2-di-*t*-butilfosfinobifenila, a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP) e similares. Os exemplos da base incluem o *t*-butóxido de sódio, o carbonato de césio, o carbonato de potássio, o fosfato de potássio e similares. O composto (1c-56-1) é usado na quantidade de 1 equivalente até um excesso, com base no composto (1c-56). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1c-56). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-56). A base é usada na quantidade de 1 a 4 equivalentes, com base no composto (1c-56). A temperatura de reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo

de reação é de 30 minutos até 72 horas.

[Etapa 1-72]

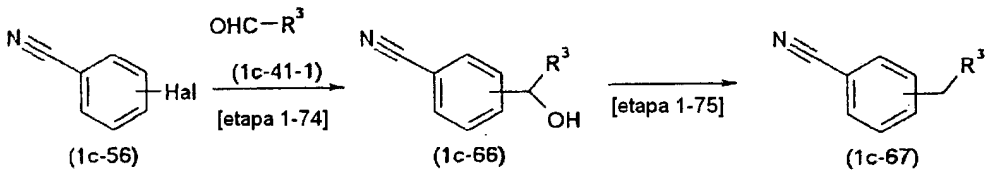
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-63) é obtido por uma aminação redutiva na qual o composto (1c-62) é reagido com o composto (1c-56-1). O ácido acético pode também ser adicionado para promover a reação. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente nesta reação incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o cloreto de metileno, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do agente redutor incluem o hidreto de lítio alumínio, o boroidreto de sódio, o cianoboroidreto de sódio, o triacetoxiboroidreto de sódio, o 2-picolina-borano e similares. O composto (1c-56-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-62). O agente redutor é usado na quantidade de 0,5 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-62). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-73]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-65) é obtido por uma aminação redutiva na qual o composto (1c-64) é reagido com o composto (1c-41-1). O composto (1c-65) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-72].

[Método de Manufatura 1-3-14]

Método 2 para a manufatura do composto (1c-4):



(onde R^3 e Hal são definidos como acima.)

O composto (1c-56) e o composto (1c-41-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou o composto (1c-56) e o composto (1c-41-1) também podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-74]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-66) é obtido por reação do composto (1c-56) com o composto (1c-41-1). O composto (1c-66) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-56].

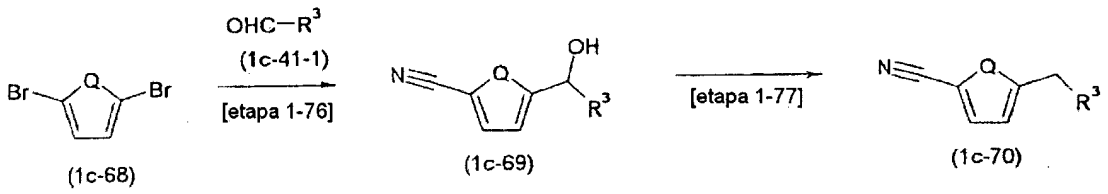
[Etapa 1-75]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-67) é obtido por redução do composto (1c-66) com o iodotrimetilsilano. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; e a acetonitrila, o cloreto de metileno e similares, preferivelmente o cloreto de metileno e a acetonitrila. O iodotrimetilsilano é usado na quantidade de 2 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-66), a temperatura da reação é de 0°C até 60°C, e o

tempo de reação é de 5 minutos até 6 horas. O iodotrimetilsilano usado na reação pode ser um produto comercialmente disponível, ou pode ser preparado na hora do uso por reação do iodeto de sódio e o clorotrimetilsilano, em acetonitrila, na temperatura ambiente.

[Método de Manufatura 1-3-15]

Método 3 para a manufatura do composto (1c-4):



(onde R^3 é definido como acima, e Q representa um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio.)

O composto (1c-68) e o composto (1c-41-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir dos produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 1-76]

Esta etapa é uma etapa onde um dos átomos de brometo no composto (1c-68) é anionizado usando um reagente organometálico, o qual é reagido com o composto (1c-41-1), então o outro átomo de brometo no composto (1c-68) é anionizado por adição de mais reagente organometálico, no mesmo recipiente, o qual é então reagido com um reagente de cianização para obter o composto (1c-69). Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente

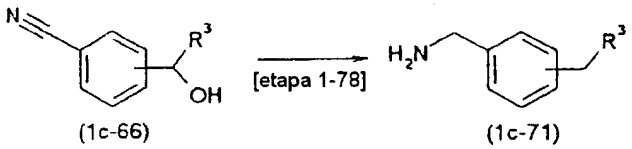
incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do reagente organometálico incluem o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio e similares. Os exemplos preferíveis do reagente de cianização incluem o cianeto de *p*-toluenossulfonila. O reagente organometálico é usado na quantidade total de 2 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-68). O composto (1c-41-1) é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-68). O reagente de cianização é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (1c-68). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 1-77]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-70) é obtido por redução do composto (1c-69). O composto (1c-70) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-75].

[Método de Manufatura 1-3-16]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-5):



(1c-66) (1c-71)

(onde R^3 é definido como acima.)

O composto (1c-66) pode ser manufaturado a partir de um produto comercialmente disponível, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (1c-66) pode ser manufa-

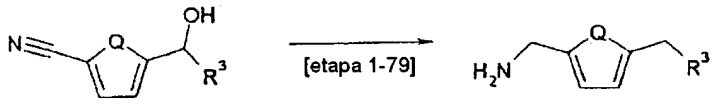
turado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-74]

[Etapa 1-78]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-71) é obtido por redução do composto (1c-66). Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno, e similares. Os exemplos do agente redutor incluem o hidreto de lítio alumínio-cloreto de alumínio. O hidreto de lítio alumínio é usado na quantidade de 3 a 8 equivalentes, com base no composto (1c-66). O cloreto de alumínio é usado na quantidade de 3 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-66). A temperatura de reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 1-3-17]

Método 2 de manufatura do composto (1c-5):



(1c-69) (1c-72)

(onde R^3 e Q são definidos como acima.)

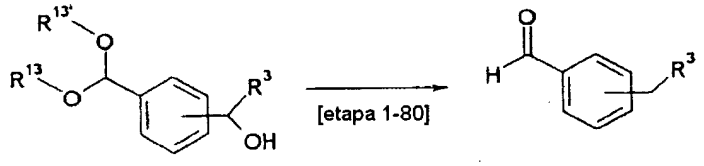
O composto (1c-69) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (1c-69) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-76]

[Etapa 1-79]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-72) é obtido por redução do composto (1c-69). O composto (1c-72) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-78].

[Método de Manufatura 1-3-18]

Método 1 para a manufatura do composto (1c-6):



(1c-42) (1c-73)

(onde R^3, R^{13} e $R^{13'}$ são definidos como acima.)

O composto (1c-42) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (1c-42) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-56]

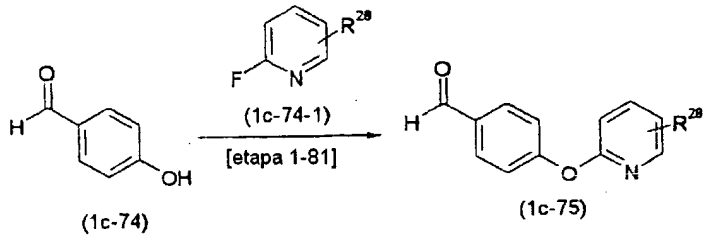
[Etapa 1-80]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-73) é obtido por redução e desproteção do acetal do composto (1c-42) simultâneas, usando o iodotrimetilsilano. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano; a acetonitrila, o cloreto de metileno e similares, e preferivelmente o cloreto de metileno e a acetonitrila. O iodotrimetilsilano é usado na quantidade de

2 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-42). A temperatura da reação é de 0°C até 60°C, e o tempo de reação é de 5 minutos até 6 horas. O iodotrimetilsilano usado na reação pode ser um produto comercial, ou pode ser preparado na hora do uso por reação do iodeto de sódio e o clorotrimetilsilano, em acetonitrila, na temperatura ambiente.

[Método de Manufatura 1-3-19]

Método 2 para a manufatura do composto (1c-6)



(1c-74) (1c-75)

(onde R^{28} representa um halogênio ou um grupo alquila de C_{1-6}.)

O composto (1c-74) e o composto (1c-74-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

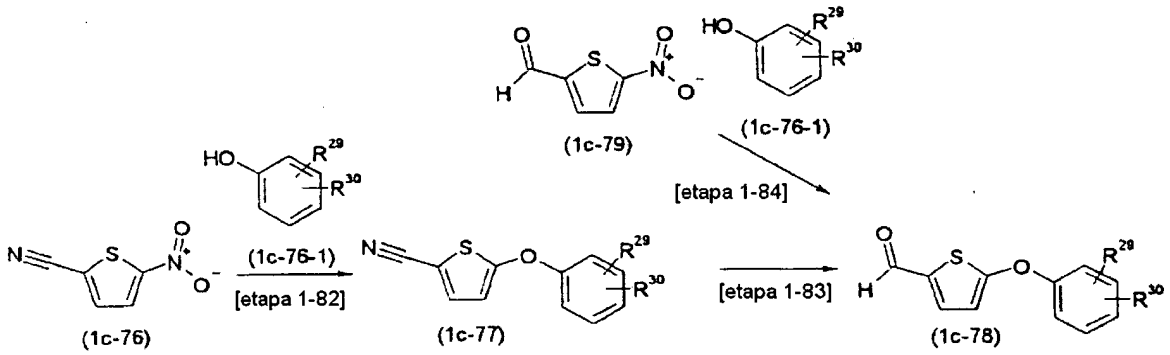
[Etapa 1-81]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-75) é obtido por reação do composto (1c-74) e o composto (1c-74-1), na presença de uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-

dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona, o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o bicarbonato de sódio, o carbonato de potássio ou similar. O composto (1c-74) é usado na quantidade de 0,5 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-74-1). A base é usada na quantidade de 0,5 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-74-1). A temperatura da reação é de 100°C até 170°C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 12 horas.

[Método de Manufatura 1-3-20]

Método 3 para a manufatura do composto (1c-6)



(onde R^{29} e R^{30} representam um halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}.)

O composto (1c-76), o composto (1c-79) e o composto (1c-76-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-82]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-77) é obtido por reação do composto (1c-76) e o composto (1c-76-1),

na presença de uma base. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o bicarbonato de sódio, o carbonato de potássio, ou similar. O composto (1c-76-1) é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-76). A base é usada na quantidade de 2 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-76). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até 80°C, e o tempo de reação é de 30 minutos até 72 horas.

[Etapa 1-83]

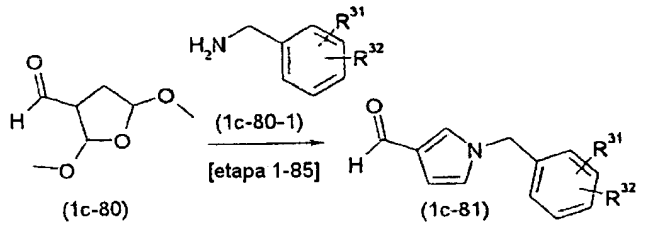
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-78) é obtido por redução do grupo ciano do composto (1c-77). O composto (1c-78) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-18].

[Etapa 1-84]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-78) é obtido por reação do composto (1c-79) e o composto (1c-76-1), na presença de uma base. O composto (1c-78) pode ser obtido de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-82].

[Método de Manufatura 1-3-21]

Método 4 para a manufatura do composto (1c-6)



(onde R^{31} e R^{32} representam um halogênio, um grupo alquila de C_{1-6} e um grupo alcóxi de C_{1-6}.)

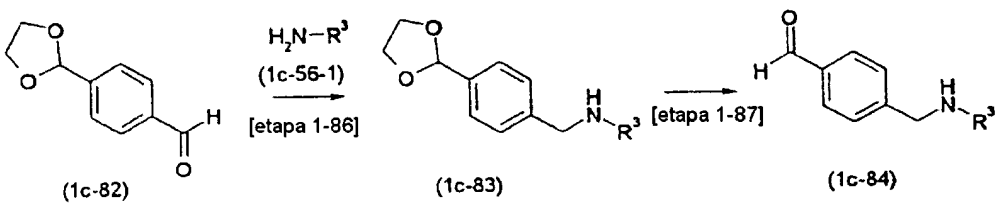
O composto (1c-80) e o composto (1c-80-1), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-85]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-81) é obtido por reação do composto (1c-80) e o composto (1c-80-1). Os exemplos do solvente incluem o ácido acético, ou similar. O composto (1c-80-1) é usado na quantidade de 1 equivalente, com base no composto (1c-80). A temperatura da reação é de 50°C até 110°C, e o tempo de reação é de 5 minutos até 1 hora.

[Método de Manufatura 1-3-22]

Método 5 para a manufatura do composto (1c-6)



(onde R^3 é definido como acima.)

O composto (1c-82) e o composto (1c-56-1), que são

produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-86]

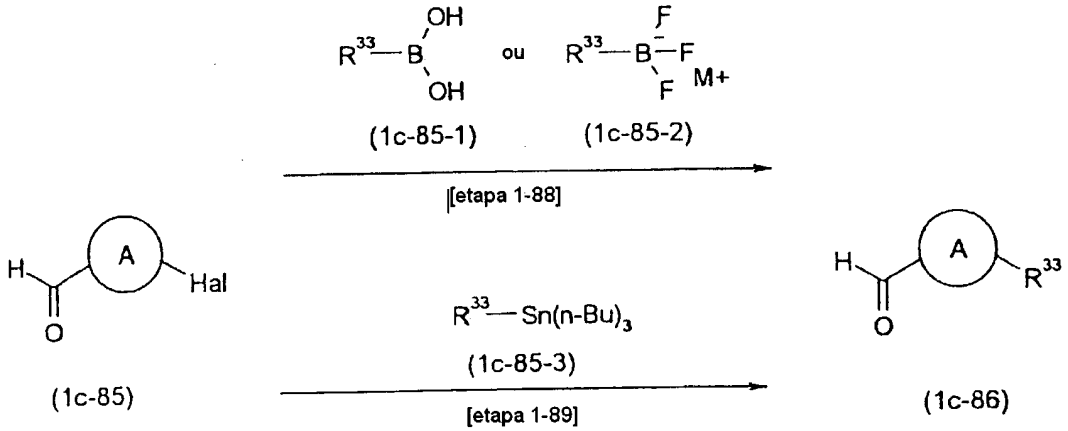
Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-83) é obtido realizando uma aminação redutiva do composto (1c-82) e o composto (1c-56-1). O composto (1c-83) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-72].

[Etapa 1-87]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-84) é obtido por desproteção do acetal no composto (1c-83), por adição de um ácido. O composto (1c-84) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-16].

[Método de Manufatura 1-3-23]

Método 6 para a manufatura do composto (1c-6)



(onde o anel A e Hal são definidos como acima; R^{33} representa um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{6-10}, ou um grupo heteroarila de anel de 5 ou 6 elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo substituinte α^1, respectiva-

mente; M^+ representa um cátion de potássio e um cátion de sódio.

[Grupo substituinte α^1]

um grupo ciano, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo alcoxicarbonila de C_{1-6} e um grupo cicloalquila de C_{3-8})

O composto (1c-85), o composto (1c-85-1), o composto (1c-85-2) e o composto (1c-85-3), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 1-88]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-86) é obtido por reação do composto (1c-85) e o composto (1c-85-1) ou o composto (1c-85-2), na presença de um catalisador de paládio e uma base. Um sal inorgânico, tal como o cloreto de lítio; um sal de amônio, tal como o cloreto de tetrabutilamônio, ou um ligante de fosfina pode também ser adicionada para obter bons resultados. Esta reação pode ser efetuada sob uma atmosfera de gás inerte, tal como o gás nitrogênio e o gás argônio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o

sulfóxido de dimetila, a água, os solventes mistos dos precedentes, e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina) paládio (II), o tris (dibenzilideno acetona)dipaládio (0), o paládio carbono, o bis(tri-t-butil fosfina)paládio (0), o 1,1'-bis(difenil fosfinoferroceno)dicloro paládio (II), ou similar. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, a tricicloexil fosfina, o difenilfosfinoferroceno, a 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila, a 2-dicicloexil-fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila, a 2-di-*t*-butilfosfino -2',4',6'-triisopropilbifenila, a 2-di-*t*-butilfosfinobifenila, a 2-dicicloexilfosfinobifenila, a 2-dicicloexilfosfino -2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, a 2-di-*t*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, o 1,2-bis(difenilfosfino)etano, o 1,3-bis(difenilfosfino)propano, o 1,4-bis(difenilfosfino)butano, ou similar. Os exemplos da base incluem o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de césio, o fluoreto de potássio, o fluoreto de césio, o fosfato de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de bário, o hidróxido de potássio, ou similar. O composto (1c-85-1) ou o composto (1c-85-2) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-85). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,25 equivalente, com base no composto (1c-85). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1 equivalente, com base no composto (1c-85). Os

sais inorgânicos, tais como o cloreto de lítio, ou os sais de amônio, tais como o cloreto de tetrabutilamônio, são usados na quantidade de 0,5 a 2 equivalentes. A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 72 horas.

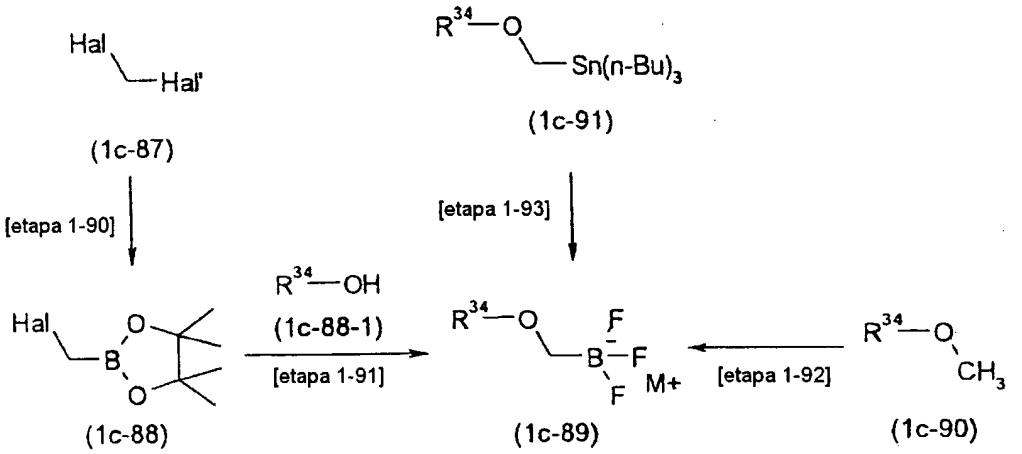
[Etapa 1-89]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-86) é obtido por reação do composto (1c-85) com o composto (1c-85-3), sob um catalisador de paládio. Um sal inorgânico, tal como o cloreto de lítio, um sal de amônio, tal como o cloreto de tetrabutilamônio, um ligante de fosfina, ou um reagente de cobre pode também ser adicionado para obter bons resultados. Esta reação pode ser realizada sob uma atmosfera de gás inerte, tal como o gás nitrogênio e o gás argônio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metil pirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos dos catalisadores de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina) paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trife-

nilfosfina)paládio (0), o 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) dicloro paládio (II), ou similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, o difenilfosfinoferroceno, ou similares. Os exemplos do reagente de cobre incluem o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I), ou similar. O composto (1c-85-3) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-85). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,25 equivalente, com base no composto (1c-85). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1 equivalente, com base no composto (1c-85). O reagente de cobre é usado na quantidade de 0,1 a 3 equivalentes, com base no composto (1c-85). O sal inorgânico, tal como o cloreto de lítio, ou o sal de amônio, tal como o cloreto de tetrabutilamônio, é usado na quantidade de 0,5 a 2 equivalentes. A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 72 horas.

[Método de Manufatura 1-3-24]

Método para a manufatura do composto (1c-85-2)



(onde Hal e Hal', cada um independentemente, representam um átomo de halogênio; R^{34} representa um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8} alquila de C_{1-6} ou um grupo cicloalquila de C_{3-8}; M^+ representa um cátion de potássio e um cátion de sódio.)

O composto (1c-87), o composto (1c-88-1), o composto (1c-90) e o composto (1c-91), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. O composto (1c-91), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos (por exemplo, WO2005/033079 A1, páginas 82-84, e similares).

[Etapa 1-90]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (1c-88) é manufaturado por reação de um reagente organometálico e o composto (1c-87), para gerar um composto anionizado, o qual é reagido com o éster de ácido bórico, então neutralizando a mistura de reação pela adição de um ácido, e finalmente por reação com um diol, tal como o pinacol. Esta reação pode também ser efetuada por adição de um reagente organometálico a uma mistura do composto (1c-87) e o éster de ácido bórico, em que a geração do ânion a partir do composto (1c-87) e a reação com o éster de ácido bórico são ocorridas simultaneamente. Esta reação pode também ser realizada sob uma

corrente ou atmosfera de gás inerte, tal como nitrogênio ou argônio. Os exemplos do composto (1c-87) incluem o cloro-iodometano, o dibromo metano, o bromoiodometano, ou similar, e preferivelmente, o cloroiodometano e o dibromo metano. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, o 1,2-dimetoxietano, o éter metil-*t*-butílico, o éter ciclopentil metílico, o éter dietílico, o éter diisopropílico, o éter dibutílico e o éter diciclo-pentílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de hidrocarbonetos alifáticos, tais como o heptano e o hexano, os solventes mistos dos precedentes, ou similares, e preferivelmente o tetraidrofurano. Os exemplos do éster de ácido bórico incluem o borato de trimetila, o borato de triisopropila ou similar, e preferivelmente o borato de triisopropila. Os exemplos do reagente organometálico incluem o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio e similares, e preferivelmente o *n*-butl lítio. Os exemplos do ácido incluem o ácido metanossulfônico, o ácido *p*-toluenossulfônico, a solução de ácido clorídrico-acetato de etila, a solução de ácido clorídrico-metanol, ou similar, e preferivelmente o ácido metanossulfônico e a solução de ácido clorídrico-acetato de etila. O éster de ácido bórico pode ser usado na quantidade de 0,8 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-87), e preferivelmente 0,9 a 1 equivalente. O reagente organometálico pode ser

usado na quantidade de 0,8 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-87), e preferivelmente 0,8 a 1 equivalente. Uma mistura do composto anionizado, preparado a -78°C a partir do composto (1c-87), e o éster de ácido bórico é agitada por 1 a 3 horas, na temperatura mencionada abaixo. Esta mistura é neutralizada na temperatura mencionada abaixo, então o pinacol é adicionado e agitado por 10 a 60 minutos, na temperatura mencionada abaixo.

[Temperatura da reação durante a reação do composto anionizado e o éster de ácido bórico]

A mistura do composto anionizado e o éster de ácido bórico é agitada a 0°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente na temperatura ambiente.

[Temperatura da reação durante a reação de neutralização e a reação com o diol]

A temperatura durante a reação de neutralização e a adição do diol é de -20°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente 0°C. A temperatura após a adição do diol é de 0°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente a partir da temperatura ambiente.

[Etapa 1-91]

Esta etapa é uma etapa onde o composto anionizado, gerado por reação do composto (1c-88-1) com uma base, é reagido com o composto (1c-88), seguido por reação com o sal de fluoreto de hidrogênio (hidrogeno fluoreto de potássio ou hidrogeno fluoreto de sódio), para obter o composto (1c-89). Esta etapa também pode ser realizada por adição de uma quantidade catalítica de composto de iodo, tal como o iodeto

de potássio e o iodeto de tetrabutilamônio. Esta reação pode também ser efetuada sob uma corrente ou atmosfera de gás inerte, tal como o nitrogênio ou o argônio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, o 1,2-dimetoxietano, o éter metil-*t*-butílico, o éter ciclopentil metílico, o éter dietílico, o éter diisopropílico, o éter dibutílico e o éter diciclopentílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares, e preferivelmente o tetraidrofurano ou a N,N-dimetilformamida. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, a bis(trimetilsilil)amida de potássio, o hidreto de potássio, e preferivelmente o hidreto de sódio e a bis(trimetilsilil)amida de potássio. O composto (1c-88-1) pode ser usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-88), e preferivelmente 2 a 3 equivalentes. A base acima mencionada pode ser usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (1c-88), e preferivelmente 2 a 3 equivalentes. O sal de fluoreto de hidrogênio acima mencionado pode ser usado na quantidade de 2 a 8 equivalentes, com base no composto (1c-88), e preferivelmente 3 a 5 equivalentes.

O tempo de reação para a reação de anionização do composto (1c-88-1) é, preferivelmente, de 30 a 60 minutos

para agitar na temperatura mencionada abaixo, e após adicionar o composto (1c-88) à mistura, o tempo de reação é de 1 a 12 horas para agitar na temperatura mencionada abaixo. Após adicionar o sal de fluoreto de hidrogênio à mistura de reação, o tempo de reação é de 10 a 120 minutos para agitar na temperatura mencionada abaixo.

[Temperatura da reação durante a reação de anionização]

A temperatura durante a adição da base é de 0°C até a temperatura ambiente, mais preferivelmente 0°C. A temperatura após a adição da base é de 0°C até 70°C, mais preferivelmente a partir da temperatura ambiente até 50°C.

[Temperatura da reação durante a reação do composto anionizado e o composto (1c-88)]

A temperatura durante a adição do composto (1c-88) é de 0°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente 0°C. A temperatura após a adição do composto (1c-88) é a partir da temperatura ambiente até 100°C, mais preferivelmente a partir da temperatura ambiente até 70°C.

[Temperatura da reação durante a adição do sal de fluoreto de hidrogênio]

A temperatura durante a adição do reagente é de 0°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente 0°C. A temperatura após a adição do reagente é de 0°C até a temperatura ambiente, e mais preferivelmente a temperatura ambiente.

[Etapa 1-92]

Esta etapa é uma etapa onde o composto anionizado,

gerado por reação de um reagente organometálico e o composto (1c-90), é reagido com o éster de ácido bórico, seguido por reação com um sal de fluoreto de hidrogênio (hidrogeno fluoreto de potássio ou hidrogeno fluoreto de sódio, ou similar), para obter o composto (1c-89). Nesta etapa, a reação pode ser realizada em um solvente ou usando uma grande quantidade de composto (1c-90) como o solvente. Além disso, esta etapa pode ser realizada na presença de uma base. Esta etapa pode ser efetuada de acordo com os métodos gerais, por exemplo, a 5ª Edição de Jikkenkagakukoza 18 (páginas 20 a 23), Tetrahedron Letters, Vol. 24, Nº 31, págs. 3165-3168, e similares. Esta reação pode também ser efetuada sob uma corrente ou atmosfera de gás inerte, tal como o nitrogênio ou o argônio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de hidrocarbonetos alifáticos, tais como o heptano e o hexano, ou similares. De preferência, o composto (1c-90) é usado em grande quantidade como um solvente. Os exemplos do reagente organometálico incluem o *t*-butil lítio, o *sec*-butil lítio, ou similar, preferivelmente o *sec*-butil lítio. Os exemplos da base incluem o *t*-butóxido de potássio, o *sec*-butóxido de potássio, o metóxido de potássio, ou similar, preferivelmente o *t*-butóxido de potássio. Um reagente organometálico é adicionado a uma mistura de composto (1c-90) e solvente a -75 até -60°C (preferivelmente -75 a 70°C), então a mistura é agitada por 5 a 30 minutos (preferivelmente 5 a 10 minutos)

a -20 até 0°C (preferivelmente -10 a -5°C). Então, o éster de ácido bórico é adicionado à mistura a -75 até -70°C, a mistura é então agitada por 10 a 60 minutos (preferivelmente 10 a 30 minutos) a 10°C até a temperatura ambiente (preferivelmente a temperatura ambiente). O sal de fluoreto de hidrogênio é adicionado à mistura a 0 a 5°C, a água é então adicionada na mesma temperatura, a mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente, para obter o composto (1c-89). De preferência, o composto (1c-90) é usado na quantidade de solvente, com base no reagente organometálico. A base pode ser usada na quantidade de preferivelmente 0,6 a 1 equivalente, com base no reagente organometálico. O éster de ácido bórico pode ser usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no reagente organometálico, e preferivelmente 1 a 1,8 equivalente. O sal de fluoreto de hidrogênio acima mencionado pode ser usado na quantidade de 3 a 10 equivalentes, com base no composto de éster de ácido bórico acima mencionado, e preferivelmente 3 a 5 equivalentes.

[Etapa 1-93]

Esta etapa é uma etapa onde o composto anionizado, gerado por reação de um reagente organometálico com o composto (1c-91), é reagido com um éster de ácido bórico (borato de triisopropila, borato de trimetila,, 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, ou similar), seguido por reação com um sal de fluoreto de hidrogênio (hidrogeno fluoreto de potássio ou hidrogeno fluoreto de sódio, ou similar), para obter o composto (1c-

89). Esta reação pode também ser efetuada sob uma corrente ou atmosfera de gás inerte, tal como o nitrogênio ou o argônio. Não há nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, o 1,2-dimetoxietano, o éter metil-*t*-butílico, o éter ciclopentil metílico, o éter dietílico, o éter diisopropílico, o éter dibutílico e o éter diciclopentílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de hidrocarbonetos alifáticos, tais como o heptano e o hexano, os solventes mistos dos precedentes, e similares, e preferivelmente o tetraidrofurano. Os exemplos do reagente organometálico acima mencionado incluem o *n*-butil lítio, o *sec*-butil lítio, o metil lítio ou similar, preferivelmente o *n*-butil lítio. O composto (1c-89) pode ser obtido pelos dois métodos descritos abaixo. Se for difícil efetuar a reação (i), tal como o ânion gerado por reação do reagente organometálico e o composto (1c-91) ser instável, a reação (ii) é preferida.

(i) Em um solvente, um reagente organometálico e o composto (1c-91) são agitados por 30 a 120 minutos (preferivelmente 30 a 60 minutos), a -75 a -60°C (preferivelmente -75 a -70°C). Então, o éster de ácido bórico é adicionado à mistura a -75 a -70°C, após o que a mistura é agitada por 10 a 120 minutos (preferivelmente 20 a 80 minutos), a 0°C até a temperatura ambiente (preferivelmente 0 a 5°C). Um sal de fluoreto de hidrogênio é adicionado à

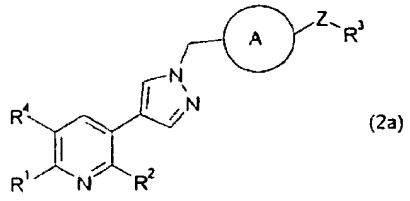
mistura, a 0 a 5°C, a água é então adicionada na mesma temperatura, e a mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente, para obter o composto (1c-89).

(ii) Em um solvente, um reagente organometálico é adicionado a uma mistura de um éster de ácido bórico e o composto (1c-89), a -75 a -60°C (preferivelmente -75 a -70°C), e agitado por 10 a 120 minutos (preferivelmente 20 a 60 minutos), a -75 a 5°C (preferivelmente 0 a 5°C). O sal de fluoreto de hidrogênio é adicionado à mistura, a 0 a 5°C, após o que a água é adicionada na mesma temperatura, e a mistura de reação é aquecida para a temperatura ambiente, para obter o composto (1c-89).

O reagente organometálico pode ser usado na quantidade de 0,8 a 1,2 equivalente, com base no composto (1c-91), e preferivelmente 1 equivalente. O éster de ácido bórico pode ser usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (1c-91), e preferivelmente 1 a 1,2 equivalente. O sal de fluoreto de hidrogênio pode ser usado na quantidade de 3 a 10 equivalentes, com base no composto (1c-91), e preferivelmente 3 a 5 equivalentes.

[Método de Manufatura 2]

Método típico para a manufatura do composto (2a):

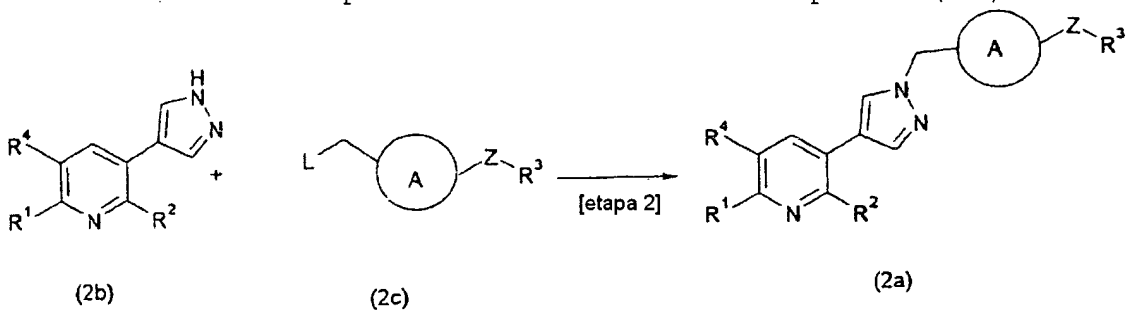


(2a)

(onde o anel A, R^1, R^2, R^3, R^4 e Z são definidos como acima.)

[Método de Manufatura 2-1-1]

Método 1 para a manufatura do composto (2a):



(2b) (2c) (2a)

(onde o anel A, R^1, R^2, R^3, R^4 e Z são definidos como acima.)

O composto (2b) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou pode também ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-2-1], dado abaixo, ou similares.

O composto (2c), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (2c) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. O composto (2c) pode adicionalmente ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-3], dado abaixo, ou similares.

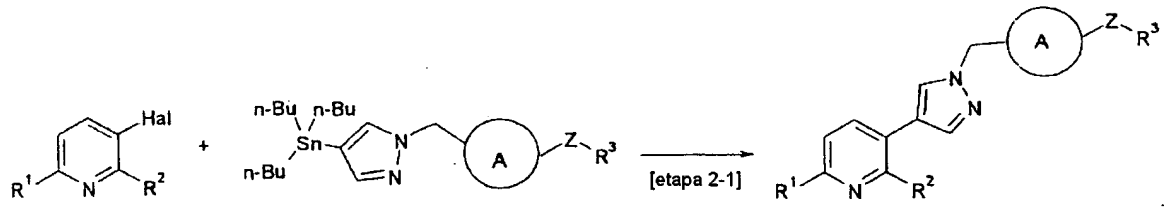
[Etapa 2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2a) é manufaturado por reação do composto (2b) e o composto (2c), na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os

solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o etóxido de sódio, a trietilamina, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio e similares. O composto (2c) é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (2b). A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (2b). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 2-1-2]

Método 2 para a manufatura do composto (2a):



(1b-1) (2d) (2a-1)

(onde o anel A, R^1, R^2, R^3, Hal e Z são definidos como acima.)

O composto (1b-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1b-1) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. O composto (2d) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhe-

cidos, ou pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-4], dado abaixo, ou similares.

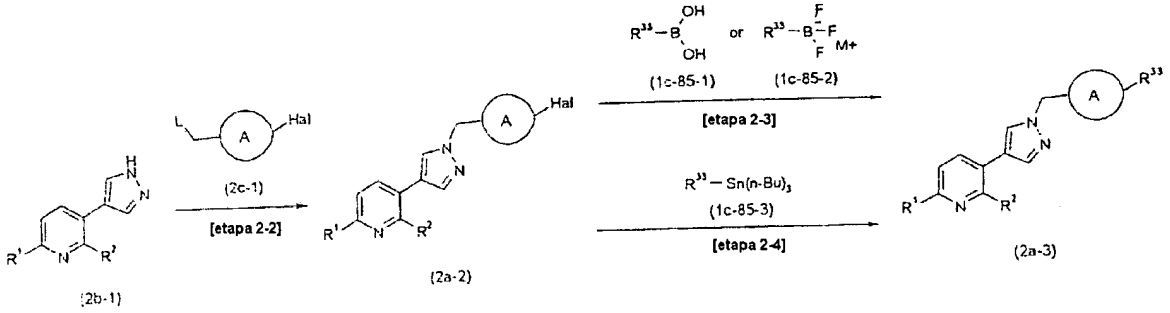
[Etapa 2-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2a-1) é obtido por reação do composto (1b-1) com o composto (2d), na presença de um catalisador de paládio. Os sais inorgânicos, tais como o cloreto de lítio, os sais de amônio, tias como o cloreto de tetrabutilamônio, os ligantes de fosfina, ou os reagentes de cobre podem ser adicionados para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina e similares. Os exemplos do reagente de cobre incluem o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similar. O

composto (2d) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1b-1). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (1b-1). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (1b-1). O reagente de cobre é usado na quantidade de 0,1 a 3 equivalentes, com base no composto (1b-1). Os sais inorgânicos, tais como o cloreto de lítio, ou os sais de amônio, tais como o cloreto de tetrabutilamônio, são usados na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (1b-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 2-1-3]

Método 3 para a manufatura do composto (2a)



(onde o anel A, Hal, L, R^1, R^2 e R^3 são definidos como acima.)

O composto (2b-1) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos, e pode também ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no Exemplo de Manufatura nos Exemplos ou [Método de Manufatura 2-2-1], e similares. O composto (2c-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado

como está, ou pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. Os compostos (1c-85-1), (1c-85-2) e (1c-85-3), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos.

[Etapa 2-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2a-2) é obtido por reação do composto (2b-1) e o composto (2c-1), na presença de uma base. O composto (2a-2) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 2].

[Etapa 2-3]

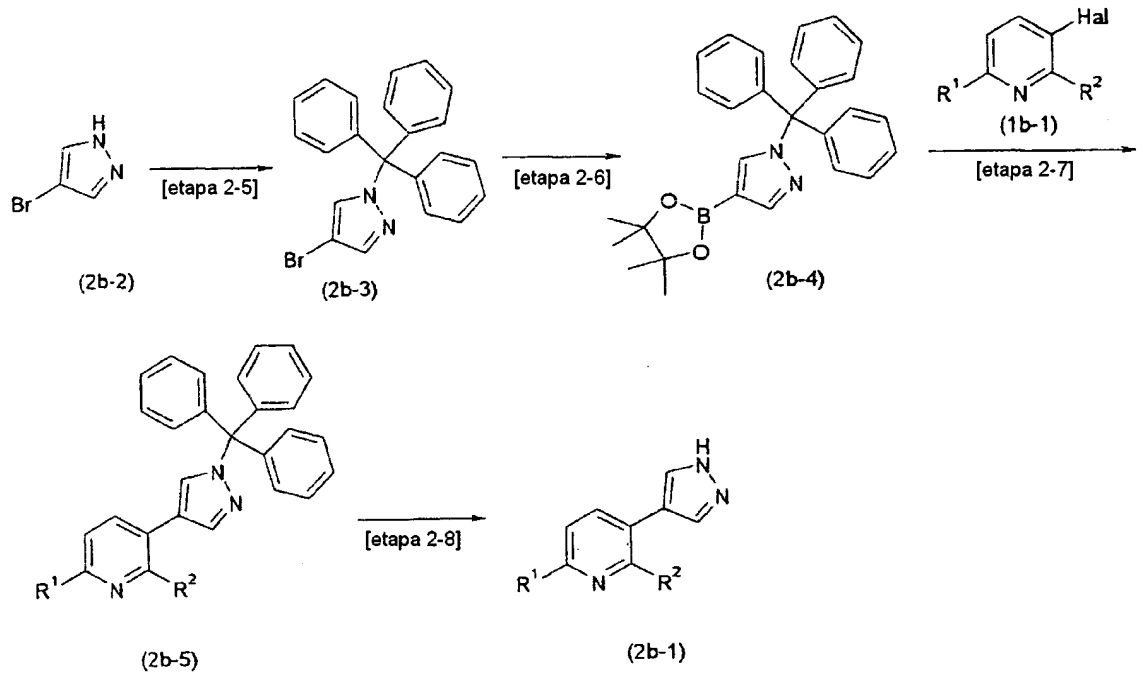
Esta etapa é uma etapa onde o composto (2a-3) é obtido por reação do composto (1c-85-1) ou do composto (1c-85-2) e o composto (2a-2), na presença de um catalisador de paládio e uma base. O composto (2a-3) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-88].

[Etapa 2-4]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2a-3) é obtido por reação do composto (1c-85-3) e o composto (2a-2), na presença de um catalisador de paládio. O composto (2a-3) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-89].

[Método de Manufatura 2-2-1]

Método 1 para a manufatura do composto (2b):



(onde R^1, R^2 e Hal são definidos como acima.)

Um produto comercialmente disponível pode ser usado como está para o composto (2b-2). O composto (1b-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está ou o composto (1b-1) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 2-5]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-3) é obtido por reação do composto (2b-2) com o clorotrifenilmetano, na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares.

Os exemplos da base incluem a trietilamina, o hidreto de sódio, o *t*-butóxido de potássio, o carbonato de potássio, o hidróxido de sódio e similares. A base é usada na quantidade de 1 a 4 equivalentes, com base no composto (2b-2). O clorotrifenilmetano é usado na quantidade de 1 a 4 equivalentes, com base no composto (2b-2). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 hora até 24 horas.

[Etapa 2-6]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-4) é obtido por reação do composto (2b-3) com um derivado de ácido borônico, na presença de um catalisador de paládio e uma base. Um ligante de fosfina pode também ser adicionado para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), o 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) dicloropaládio (II) e similares, preferivelmente o 1,1'-

bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaládio (II). Os exemplos da base incluem o acetato de potássio, a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina, o fenóxido de potássio, o carbonato de potássio e similares, preferivelmente o acetato de potássio. Os exemplos do derivado de ácido borônico incluem o bis(pinacolato)diboro, o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, a tricicloexilfosfina, o difenilfosfinoferroceno, a 2-diciclo-exilfosfinobifenila e similares. O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (2b-3). A base é usada na quantidade de 1 a 10 equivalentes, com base no composto (2b-3). O derivado de ácido borônico é usado na quantidade de 1 a 3,0 equivalentes, com base no composto (2b-3). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (2b-3). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

O composto (2b-4) pode também ser obtido a partir do composto (2b-3), de acordo com o método dado abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (2b-4) pode ser obtido primeiramente anionizando o átomo de bromo do composto (2b-3), usando um reagente organometálico, e então reagindo com um éster de ácido borônico. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa

proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; e o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do reagente organometálico incluem o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio e similares. Os exemplos do éster de ácido borônico incluem o 2-metóxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano, o borato de trimetila, o borato de triisopropila e similar. O ácido (1-trifenilmetil)-pirazol-4-il borônico, que é produzido no caso de usar o borato de trimetila ou o borato de triisopropila como o éster de ácido borônico, pode ser convertido em um éster de pinacol de ácido borônico de acordo com a literatura (Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 41, Nº 6, 931 a 939), de modo a obter o composto (2b-4). O reagente organometálico é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (2b-3). O éster de ácido borônico é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (2b-3). A temperatura da reação para a reação de anionização é de -90°C a -60°C, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas. A temperatura para a reação com o éster de ácido borônico é de -78°C até 0°C, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 12 horas.

Observar que o ácido (1-trifenilmetil)-pirazol-4-il borônico, que é produzido no caso de usar o borato de trimetila ou o borato de triisopropila como o éster de ácido borônico nesta reação, pode ser usado no lugar do composto

(2b-4) como o substrato na [Etapa 2-7].

[Etapa 2-7]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-5) é obtido por reação do composto (2b-4) com o composto (1b-1), na presença de um catalisador de paládio e uma base. Um ligante de fosfina pode ser adicionado para obter bons resultados. Um sal de amônio quaternário, tal como o brometo de tetrabutilamônio, o cloreto de tetrabutilamônio e similar, pode também ser adicionado na quantidade de 0,1 a 2 equivalentes, com base no composto (2b-4). Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o sulfóxido de dimetila, a água, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), o 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaládio (II) e similares. Os exemplos da base incluem o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de césio, o fluoreto de césio, o fosfato de potássio, o hidróxido de sódio, o

hidróxido de potássio e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*t*-butilfosfina, a tricicloexilfosfina, o difenilfosfinoferroceno, o 2-dicicloexilfosfinobifenila e similares. O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (2b-4). A base é usada na quantidade de 1,5 a 10 equivalentes, com base no composto (2b-4). O composto (1b-1) é usado na quantidade de 1,0 a 3,0 equivalentes, com base no composto (2b-4). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (2b-4). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

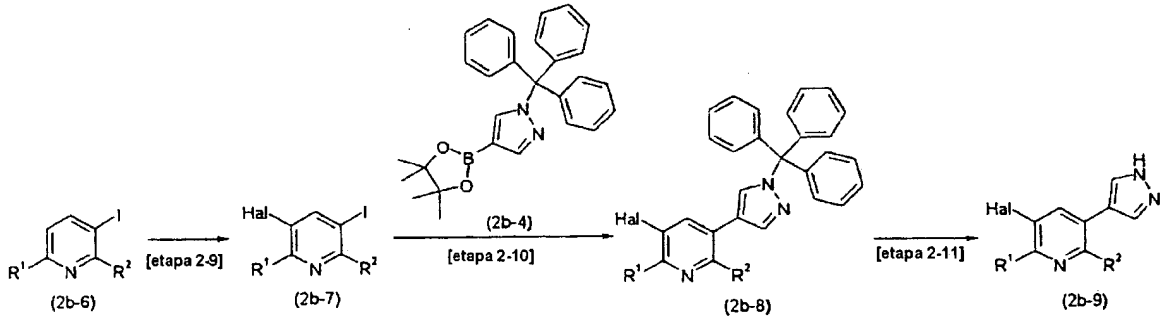
[Etapa 2-8]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-1) é obtido por desproteção do grupo trifenilmetila do composto (2b-5), sob condições ácidas. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; o cloreto de metileno, a água, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do ácido incluem o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, o ácido bromídrico, o ácido trifluoracético, o ácido fórmico e similar. O ácido é usado nas quantidades de 2 equivalentes

para a quantidade de solvente, com base no composto (2b-5). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 2-2-2]

Método 2 para a manufatura do composto (2b)



(onde R^1, R^2 e Hal são definidos como acima.)

O composto (2b-6), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. O composto (2b-4) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 2-2-1].

[Etapa 2-9]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-7) é obtido por substituição de um átomo de hidrogênio sobre o anel de piridina do composto (2b-6) por um átomo de halogênio. O composto (2b-7) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-11]

[Etapa 2-10]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-8) é obtido por reação do composto (2b-7) com o composto (2b-4), na presença de um catalisador de paládio e uma base. O composto (2b-8) pode ser manufaturado de acordo com os

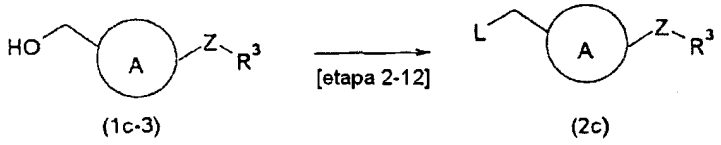
métodos similares àqueles da [Etapa 2-7]. Com a condição que o composto (2b-4) seja usado na quantidade de 1 a 1,2 equivalente, com base no composto (2b-7).

[Etapa 2-11]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2b-9) é obtido por desproteção do grupo trifenil metila do composto (2b-8), sob condições ácidas. O composto (2b-9) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 2-8].

[Método de Manufatura 2-3]

Método para a manufatura do composto (2c):



(1c-3) (2c)

(onde o anel A, L, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (1c-3), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (1c-3) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. O composto (1c-3) pode adicionalmente ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 1-3-1], dado abaixo, ou similar.

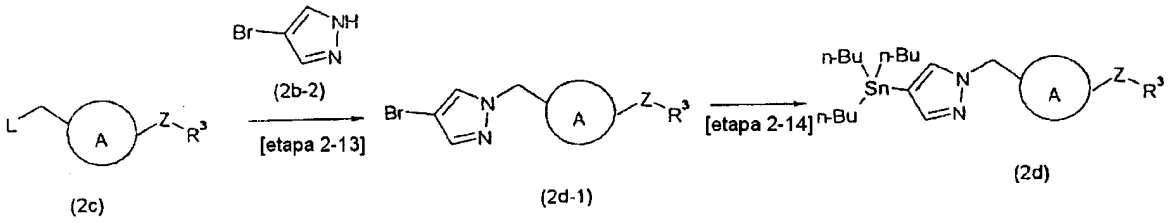
[Etapa 2-12]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2c) é obtido por conversão do grupo hidroxila do composto (1c-3) em um grupo de partida. O composto (2c) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da

[Etapa 1-32].

[Método de Manufatura 2-4]

Método para a manufatura do composto (2d):



(onde o anel A, L, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (2c), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (2c) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. O composto (2c) pode adicionalmente ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-3], dado abaixo, ou similar. Um produto comercial pode ser usado como está para o composto (2b-2).

[Etapa 2-13]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2d-1) é obtido por reação do composto (2c) com o composto (2b-2). O composto (2d-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 2].

[Etapa 2-14]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (2d) é obtido por reação do composto (2d-1) com o hexa(*n*-butil) diestanho, na presença de um catalisador de paládio. Um ligante de fosfina pode ser adicionado nesta reação para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que

ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o acetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (II), o tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina e similares. O hexa(*n*-butil)diestanho é usado na quantidade de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente 3 a 5 equivalentes, com base no composto (2d-1). O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (2d-1). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (2d-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

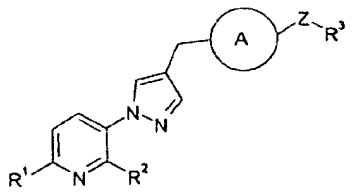
O composto (2d) pode também ser obtido a partir do composto (2d-1), de acordo com o método dado abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (2d) pode ser obtido primeiramente anionizando o átomo de bromo do composto (2d-1), usando um reagente organometálico, e então

reagindo com o cloreto de tri(*n*-butil)estanho. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; o hexano, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do reagente organometálico incluem o *n*-butil lítio, o *s*-butil lítio, o *t*-butil lítio e similares. O reagente organometálico é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (2d-1). O cloreto de tri(*n*-butil) estanho é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (2d-1). A temperatura da reação para a reação de anionização é de -90°C a -60°C, e o tempo de reação sendo de 10 minutos até 24 horas. A temperatura para a reação com o cloreto de tri(*n*-butil)lítio é de -78°C até 0°C, com um tempo de reação sendo de 10 minutos até 12 horas.

[Método de Manufatura 3]

Método típico para a manufatura do composto (3a):

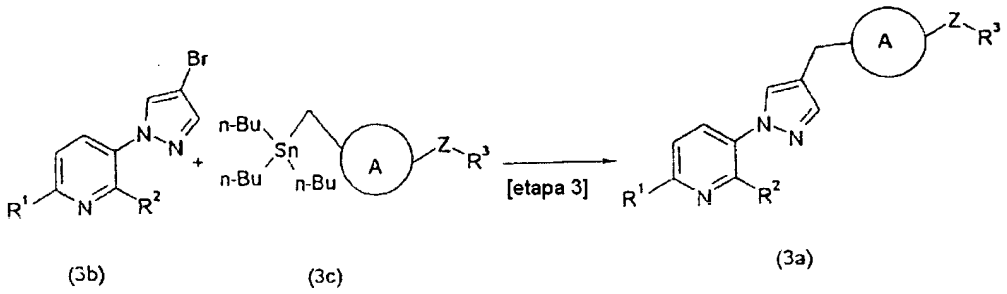


(3a)

(onde o anel A, R^1, R^2, R^3 e Z são definidos como acima.)

[Método de Manufatura 3-1]

Método para a manufatura do composto (3a):



(onde o anel A, R^1, R^2, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (3b) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (3b) pode também ser manufaturado de acordo com os métodos dados nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 3-2], dado abaixo, ou similares.

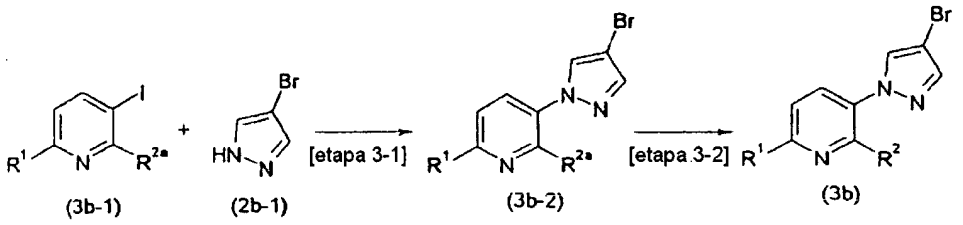
O composto (3c) pode ser manufaturado a partir de um produto comercialmente disponível, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (3c) pode também ser manufaturado de acordo com os métodos dados nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 3-3], dado abaixo, ou similares.

[Etapa 3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (3a) é obtido por reação do composto (3b) com o composto (3c). O composto (3a) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-8].

[Método de Manufatura 3-2]

Método para a manufatura do composto (3b):



(3b-1) (2b-1) (3b-2) (3b)

(onde R^1 e R^2 são definidos como acima, e R^{2a} representa um átomo de hidrogênio e $-NHR^{2b}$. R^{2b} representa um grupo protetor, tal como a *t*-butoxicarbonila, a *t*-butil-carbonila e similares.)

O composto (3b-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou o composto (3b-1) pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos. Um produto comercial pode ser usado como está para o composto (2b-1).

[Etapa 3-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (3b-2) é obtido por reação do composto (3b-1) com o composto (2b-1), na presença de uma base e um catalisador de cobre. Um ligante de cobre pode também ser adicionado para melhorar o rendimento. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base usada nesta reação incluem o carbonato

de potássio, o carbonato de césio, o fosfato de potássio, o *t*-butóxido de potássio, o *t*-butóxido de sódio e similares. Os exemplos do catalisador de cobre incluem o iodeto de cobre (I), o brometo de cobre (I), o cloreto de cobre (I) e similares. Os exemplos do ligante de cobre incluem a 1,2-cicloexanodiamina, a N,N-dimetil-cicloexano-1,2-diamina, a 1,10-fenantrolina e similares. O composto (2b-1) é usado nas quantidades de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (3b-1). A base é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (3b-1). O catalisador de cobre é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (3b-1). O ligante de cobre é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no catalisador de cobre. A temperatura da reação é de 50°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 48 horas.

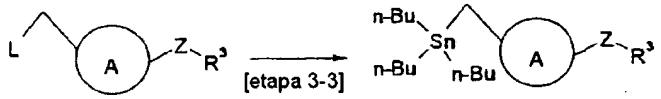
[Etapa 3-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (3b) é obtido por reação de um ácido com o composto (3b-2), de modo a desproteger uma porção de amina. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e a água, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do ácido incluem os ácidos inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, e o ácido bromídrico; os ácidos orgânicos, tais como o ácido trifluoracético, o ácido *p*-toluenossulfônico; e similares. O

ácido é usado nas quantidades de 2 equivalentes para a quantidade de solvente, com base no composto (3b-2). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 72 horas.

[Método de Manufatura 3-3]

Método para a manufatura do composto (3c):



(2c) (3c)

(onde o anel A, L, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (2c) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (2c) pode também ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-3], dado abaixo, ou similares.

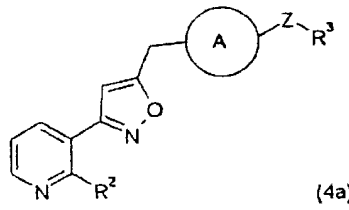
[Etapa 3-3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (3c) é obtido por reação do composto (2c) com ânions de tributilestanho. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno e o xileno; os solventes mistos dos precedentes e similares. Os ânions de tributilestanho usados na reação

podem ser sintetizados por reação de um reagente organometálico com o hidreto de tributilestanho. Os exemplos do reagente organometálico incluem a lítio diisopropilamida, o cloreto de isopropil magnésio, o iodeto de metil magnésio e similares. O hidreto de tributilestanho é usado na quantidade de 1 a 2 equivalentes, com base no composto (2c). O reagente organometálico é usado na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no hidreto de tributilestanho. A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 12 horas.

[Método de Manufatura 4]

Método típico para a manufatura do composto (4a):

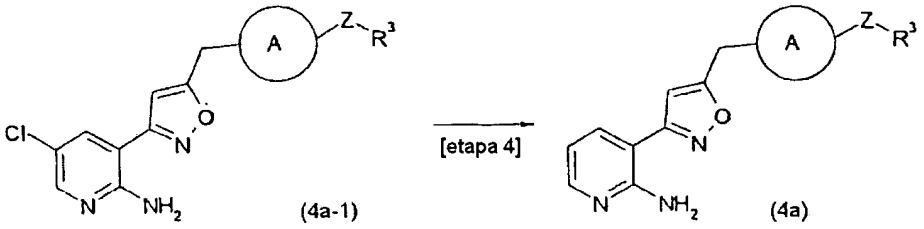


(4a)

(onde o anel A, R^2, R^3 e Z são definidos como acima.)

[Método de Manufatura 4-1]

Método para a manufatura do composto (4a):



(4a-1) (4a)

(onde o anel A, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (4a-1) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (4a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de

Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 4-2], dado abaixo, ou similares.

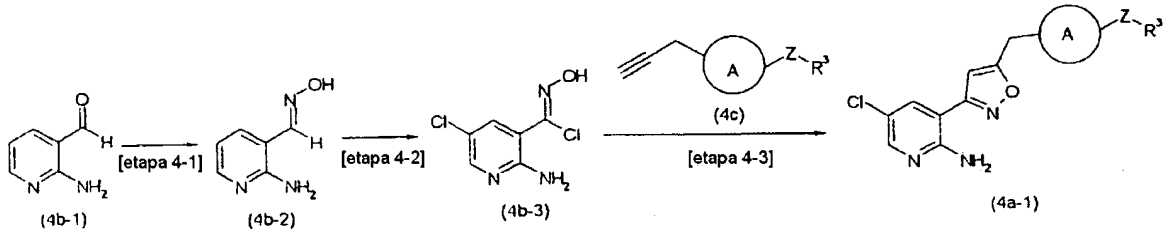
[Etapa 4]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4a) é obtido por substituição de um átomo de cloro do composto (4a-1) por um átomo de hidrogênio. O composto (4a) pode ser obtido por reação do composto (4a-1) na presença de um catalisador de paládio, uma base e uma fonte de hidrogênio. Um ligante de fosfina pode também ser adicionado para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o tolueno e o xileno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do catalisador de paládio incluem o bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0), o acetato de paládio (II), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), o diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) e similares. Os exemplos da base incluem a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina e similares. Os exemplos da fonte de hidrogênio incluem o ácido fórmico, o formato de potássio, o formato de sódio, o formato de lítio, o formato de amônio e similares. Os exemplos do ligante de fosfina incluem a trifenilfosfina, a tri-*o*-tolilfosfina, a

tri-*t*-butilfosfina e similares. O catalisador de paládio é usado na quantidade de 0,01 a 0,3 equivalente, com base no composto (4a-1). A base é usada na quantidade de 2 a 5 equivalentes, com base no composto (4a-1). A fonte de hidrogênio é usada na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (4a-1). O ligante de fosfina é usado na quantidade de 0,01 a 1,2 equivalente, com base no composto (4a-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 4-2]

Método para a manufatura do composto (4a-1):



(onde o anel A, R^3 e Z são definidos como acima.)

O composto (4b-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está. O composto (4c) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (4c) pode também ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 4-3], dado abaixo, ou similares.

[Etapa 4-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4b-2) é obtido por reação do composto (4b-1) com a hidroxilamina ou o cloridrato de hidroxilamina, na presença de uma base. Não

existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; e o cloreto de metileno, a água e similares. A base pode também ser usada como o solvente. Os exemplos da base incluem a piridina, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o acetato de sódio, o carbonato de sódio, o hidrogeno carbonato de sódio e similares. A hidroxilamina ou o cloridrato de hidroxilamina é usado nas quantidades de 1 a 10 equivalentes, com base no composto (4b-1). A base é usada na quantidade de 1 equivalente para a quantidade de solvente, com base no composto (4b-1). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 4-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4b-3) é obtido por reação do composto (4b-2) com um agente de cloração. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como a 1,4-dioxana e o tetraidrofurano; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, o cloreto de metileno, a água, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos do agente de cloração incluem a N-

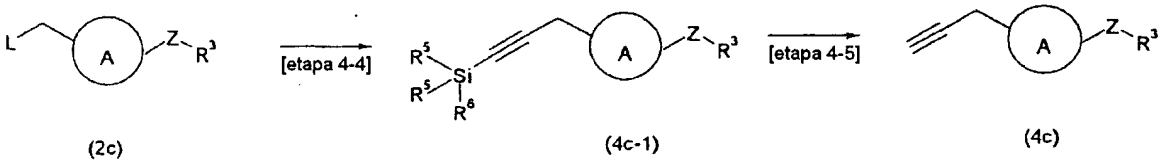
clorossuccinimida, o hipoclorito de sódio, o cloro e similares. O agente de cloração é usado na quantidade de 2 a 5 equivalentes, com base no composto (4b-2). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 10 minutos até 24 horas.

[Etapa 4-3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4a-1) é obtido por reação do composto (4b-3) com o composto (4c). O composto (4a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1].

[Método de Manufatura 4-3]

Método para a manufatura do composto (4c):



(2c) (4c-1) (4c)

(onde o anel A, R^3, R^5, R^6, L e Z são definidos como acima.)

O composto (2c) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos, ou o composto (2c) pode também ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 2-3], dado abaixo, ou similares.

[Etapa 4-4]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4c-1) é obtido por reação do composto (2c) com um derivado de etinilsilano. O composto (4c-1) pode ser obtido por reação do composto (2c) com um reagente de Grignard de etinila, obtido por reação de um derivado de etinil silano com um

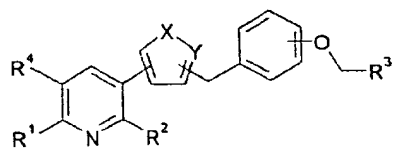
reagente de Grignard. Um reagente de cobre, tal como o brometo de cobre (I), o iodeto de cobre (I) e similar, pode também ser adicionado para obter bons resultados. Os exemplos do derivado de etinilsilano incluem o trimetilsilil acetileno, o trietilsilil acetileno, o triisopropilsili acetileno, o *t*-butildimetilsilil acetileno e similares. Um halogeneto de alquil magnésio, tal como o brometo de etil magnésio e o cloreto de isopropil magnésio, pode ser usado como o reagente de Grignard. O derivado de etinilsilano pode ser usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (2c). O reagente de Grignard pode ser usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (2c). O reagente de cobre pode ser usado na quantidade de 0,1 a 3 equivalentes, com base no composto (2c). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 1 hora até 72 horas.

[Etapa 4-5]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (4c) é obtido por desproteção do grupo trimetilsilila do composto (4c-1). O composto (4c) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-2].

[Método de Manufatura 5]

Método típico para a manufatura do composto (5a):

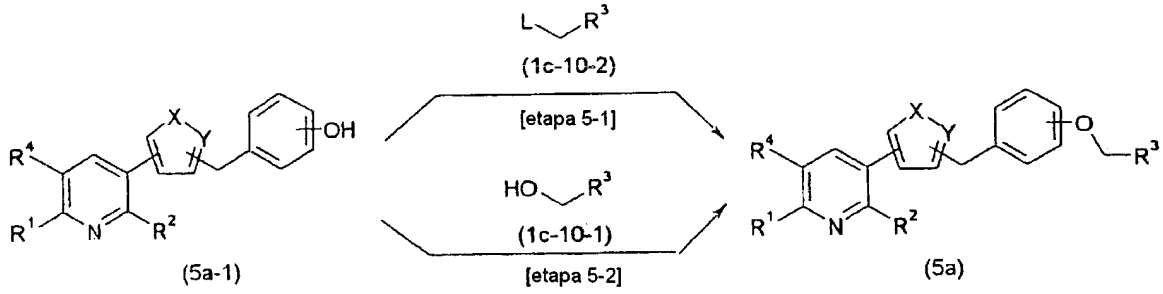


(5a)

(onde R^1, R^2, R^3, R^4, X e Y são definidos como acima.)

[Método de Manufatura 5-1]

Método para a manufatura do composto (5a):



(onde R^1, R^2, R^3, R^4, X e Y são definidos como acima.)

O composto (5a-1) pode ser manufaturado de acordo com o método descrito nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 5-2], dado abaixo, ou similares. O composto (1c-10-1) e o composto (1c-10-2), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos bastante conhecidos.

[Etapa 5-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (5a) é obtido por adição de 1 equivalente de base ao composto (5a-1), para obter os íons de fenóxido, seguida por reação com o composto (1c-10-2).

Produção dos íons de fenóxido: Os íons de fenóxido podem ser obtidos por adição de 1 equivalente de uma base ao composto (5a-1), em um solvente, tal como o tetraidrofurano ou o metanol. Os exemplos da base incluem o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, o *t*-butóxido de potássio e similares, preferivelmente o hidróxido de sódio. O solvente é

preferivelmente concentrado para uso na reação seguinte. A temperatura da reação é a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 5 minutos até 1 hora.

Reação dos íons de fenóxido com o composto (1c-10-2): Os íons de fenóxido e o composto (1c-10-2) são reagidos em um solvente, para obter o composto (5a). Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida, a N-metilpirrolidinona e a hexametilfosforamida; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. O composto (1c-10-2) é usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (5a-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

O composto (5a) pode também ser obtido a partir do composto (5a-1) de acordo com o método descrito abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (5a) pode ser obtido por reação do composto (5a-1) com o composto (1c-10-2), na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais

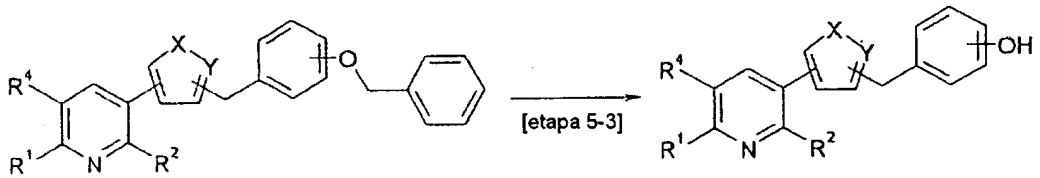
como o benzeno e o tolueno, os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; e o sulfóxido de dimetila, os solventes mistos dos precedentes e similares. Os exemplos da base incluem o hidreto de sódio, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de césio, o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio e similares. Uma quantidade catalítica de iodeto de sódio ou iodeto de potássio ou iodeto de tetrabutilamônio pode também ser adicionada para obter bons resultados. A base é adicionada na quantidade de 1 a 1,5 equivalente, com base no composto (5a-1). A temperatura da reação é a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Etapa 5-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (5a) é obtido por reação do composto (5a-1) com o composto (1c-10-1). O composto (5a) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-37].

[Método de Manufatura 5-2]

Método para a manufatura do composto (5a-1):



(5a-2) (5a-1)

(onde R^1, R^2, R^4, X e Y são definidos como acima.)

O composto (5a-2) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos nos Exemplos de Manufatura nos Exemplos, no [Método de Manufatura 1], no [Método de Manufatura 2], no [Método de Manufatura 3] e no [Método de

Manufatura 4], que são dados acima, ou similares.

[Etapa 5-3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (5a-1) é obtido por reação do ácido com o composto (5b-2). Um aditivo, tal como o tioanisol, pode ser adicionado no sistema de reação para obter bons resultados. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o éter dietílico e o tetraidrofurano; e o cloreto de metileno, o ácido trifluoracético e similares. Os exemplos do ácido incluem os ácidos orgânicos, tais como o ácido trifluoracético e o ácido metanossulfônico; os ácidos inorgânicos, tais como o ácido sulfúrico; os ácidos de Lewis, tais como o eterato de dietila de trifluoreto de boro; e similares. Os exemplos dos aditivos incluem o tioanisol, o etanotiol, a dl-metionina e similares. O ácido é usado na quantidade de 1 equivalente para a quantidade do solvente, com base no composto (5a-2). O aditivo é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (5a-2). A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 72 horas.

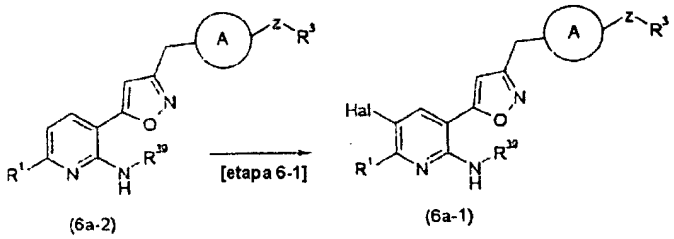
O composto (5a-1) pode também ser obtido a partir do composto (5a-2) de acordo com o método descrito abaixo como Método Alternativo (1).

Método Alternativo (1): O composto (5a-1) pode ser obtido por reação do composto (5a-2) com o tribrometo de

boro ou o tricloreto de boro. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação, porém o cloreto de metileno é preferivelmente usado. O tribrometo de boro ou o tricloreto de boro é usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (5a-2). A temperatura da reação é de -78°C até a temperatura ambiente, e o tempo de reação é de 30 minutos até 24 horas.

[Método de Manufatura 6-1]

Método 1 para a manufatura de produto modificado com halogênio de composto (1a)



(6a-2) (6a-1)

(onde o anel A, Z, Hal, R^1 e R^3 são definidos como acima; R^{39} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-6}.)

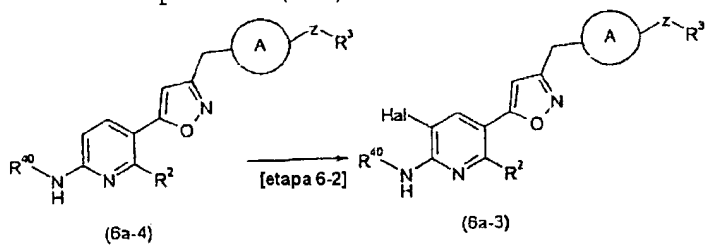
O composto (6a-2) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1].

[Etapa 6-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (6a-1) é obtido por substituição de um átomo de hidrogênio sobre o anel de piridina do composto (6a-2) por um átomo de halogênio. O composto (6a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-11].

[Método de Manufatura 6-2]

Método 2 para a manufatura de produto modificado com halogênio de composto (1a)



(onde o anel A, Z, Hal, R^2 e R^3 são definidos como acima; R^{40} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-6}.)

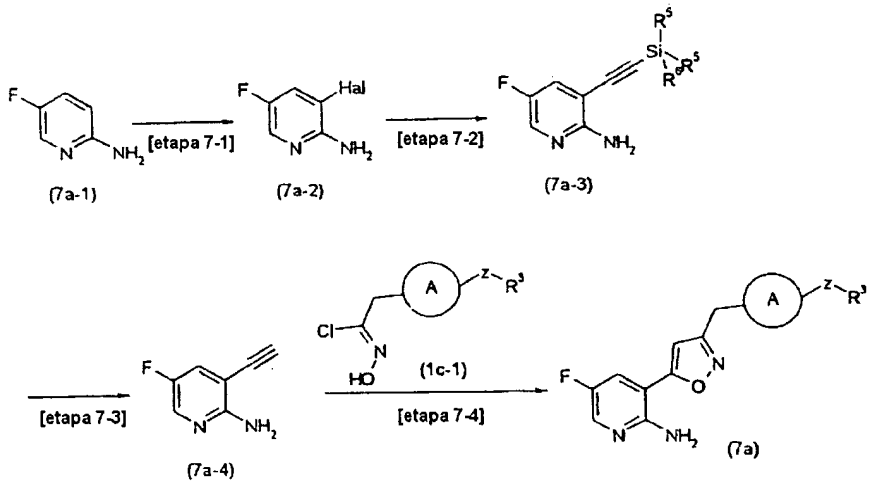
O composto (6a-4) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1].

[Etapa 6-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (6a-3) é obtido por substituição de um átomo de hidrogênio sobre o anel de piridina do composto (6a-4) por um átomo de halogênio. O composto (6a-3) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-11].

[Método de Manufatura 7]

Método 3 para a manufatura de produto modificado com halogênio de composto (1a)



(onde o anel A, Hal, R^3, R^5, R^6 e Z são definidos como acima.)

O composto (7a-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está. O composto (1c-1) pode ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos, e pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no Exemplo de Manufatura do Exemplo ou no [Método de Manufatura 1-3-1], e similares.

[Etapa 7-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (7a-2) é obtido por substituição de um átomo de hidrogênio sobre o anel de piridina do composto (7a-1) por um átomo de halogênio. O composto (7a-2) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-11].

[Etapa 7-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (7a-3) é obtido por reação do composto (7a-2) e um derivado de etinilsilano. O composto (7a-3) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-1].

[Etapa 7-3]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (7a-4) é obtido por reação do composto (7a-3) com uma base. O composto (7a-4) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1-2].

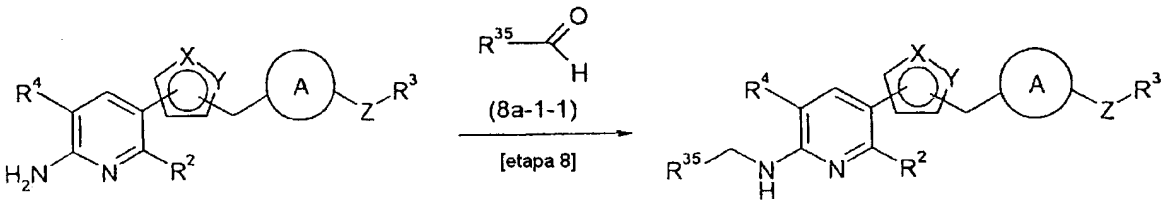
[Etapa 7-4]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (7a) é obtido por reação do composto (7a-4) e o composto (1c-1), na

presença de uma base. O composto (7a) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 1].

[Método de Manufatura 8]

Método 1 para a manufatura de produto modificado com grupo amino de composto (1a)



(onde o anel A, R^2, R^3, R^4, X, Y e Z são definidos como acima; R^{35} representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-5}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-5}, um grupo alcóxi de C_{1-6} carbonila ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-5}.)

O composto (8a-1-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. O composto (8a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1], ou similar.

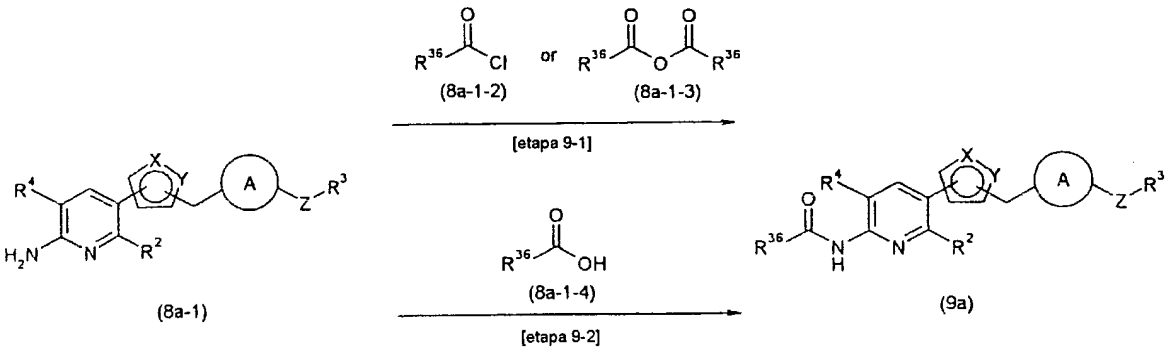
[Etapa 8]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (8a) é obtido por reação do composto (8a-1) e o composto (8a-1-1), na presença de um agente redutor. Esta etapa pode ser realizada por adição de um ácido, tal como o ácido acético ou o ácido clorídrico, em quantidade catalítica para a quantidade de solvente. Não existe nenhuma limitação parti-

cular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de álcoois, tais como o metanol e o etanol; os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o cloreto de metileno e o clorofórmio, o 1,2-dicloroetano; a água, o ácido acético, os solventes mistos dos precedentes, ou similares, preferivelmente um solvente misto de N,N-dimetilformamida e ácido acético. Os exemplos do agente redutor usado nesta reação incluem o α-picolina borano, o piridina-borano, o cianoboroidreto de sódio, o triacetoxi-boroidreto de sódio e similares, preferivelmente o α-picolina borano. O composto (8a-1-1) pode ser usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. O agente redutor pode ser usado na quantidade de 0,5 a 5 equivalentes, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 9]

Método 2 para a manufatura de produto modificado com grupo amino de composto (1a)



(onde o anel A, R^2, R^3, R^4, X, Y e Z são definidos como acima; R^{36} representa um grupo alquila de C_{1-6} ou um grupo alcoxialquila de C_{1-6}.)

O composto (8a-1-2), o composto (8a-1-3) e o composto (8a-1-4), que são produtos comercialmente disponíveis, podem ser usados como estão, ou eles podem também ser manufaturados a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. O composto (8a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1], ou similar.

[Etapa 9-1]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (9a) é obtido por reação do composto (8a-1-2) ou do composto (8a-1-3) com o composto (8a-1), na presença de uma base. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e o éter dietílico; os solventes de hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno e o tolueno; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o cloreto de metileno e o clorofórmio,

os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos da base incluem a trietilamina, a piridina, o carbonato de potássio, ou similar. Uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina pode também ser adicionada para acelerar a reação. O composto (8a-1-2) ou o composto (8a-1-3) pode ser usado na quantidade de 1 a 5 equivalentes, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. A base pode ser usada na quantidade de 0,5 equivalente para a quantidade de solvente, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

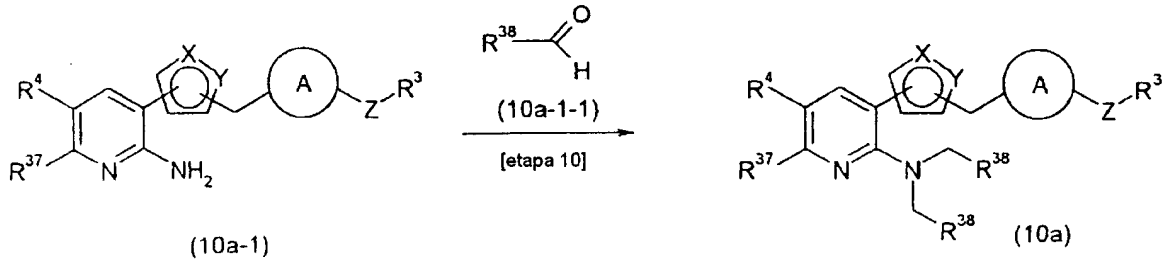
[Etapa 9-2]

Esta etapa é uma etapa onde o composto (9a) é obtido por reação do composto (8a-1) e o composto (8a-1-4), na presença de um reagente de condensação. Não existe nenhuma limitação particular sobre o solvente usado nesta reação, desde que ele dissolva os materiais de partida até certa proporção, sem impedir a reação. Os exemplos do solvente incluem os solventes de hidrocarbonetos halogenados, tais como o cloreto de metileno e o clorofórmio; os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano e a 1,4-dioxana; os solventes de amidas, tais como a N,N-dimetilformamida e a N-metilpirrolidinona; os solventes de sulfóxidos, tais como o sulfóxido de dimetila; os solventes de ésteres, tais como o acetato de etila, os solventes mistos dos precedentes, ou similares. Os exemplos do reagente de condensação incluem o Bop (hexafluorfosfato de 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ilóxi

(tri(dimetilamino))fosfônio), o WSC (cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), a DCC (N,N-diciclo-exilcarbodiimida), ou similar. Uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina pode também ser adicionada para acelerar a reação. Além disso, esta etapa pode também ser realizada por adição de uma base, tal como a trietilamina, na quantidade de 1 a 5 equivalentes. O composto (8a-1-4) pode ser usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. O reagente de condensação pode ser usado na quantidade de 1 a 3 equivalentes, com base no composto (8a-1), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente. A temperatura da reação é de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é de 10 minutos até 48 horas.

[Método de Manufatura 10]

Método 4 para a manufatura de produto modificado com grupo amino de composto (1a)



(10a-1) (10a)

(onde o anel A, R^3, R^4, X, Y e Z são definidos como acima; R^{37} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, R^{12}-(CO)-NH- (R^{12} é um grupo alquila de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}), um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-6}, um grupo ciano alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6}

alquila de C_{1-6}; R^{38} representa um átomo de hidrogênio e um grupo alqula de C_{1-5}.)

O composto (10a-1-1), que é um produto comercialmente disponível, pode ser usado como está, ou pode também ser manufaturado a partir de produtos comercialmente disponíveis, pelos métodos conhecidos. O composto (10a-1) pode ser manufaturado de acordo com os métodos descritos no [Método de Manufatura 1], ou similar.

[Etapa 10]

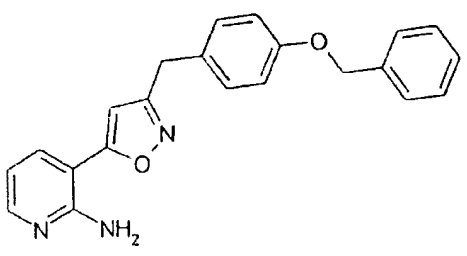
Esta etapa é uma etapa onde o composto (10a) é obtido por reação do composto (10a-1) e o composto (10a-1-1), na presença de um agente redutor. O composto (10a) pode ser manufaturado de acordo com os métodos similares àqueles da [Etapa 8].

[Exemplos]

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser manufaturados, por exemplo, de acordo com os métodos descritos nos exemplos de manufatura e nos exemplos que se seguem. Estes são somente exemplos, entretanto, e os compostos de acordo com a presente invenção não estão de modo algum limitados aos exemplos específicos a seguir.

[Exemplo 1]

3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



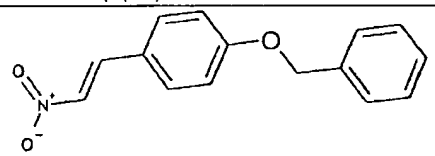
A uma mistura de cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (1,2 g, 4,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, e tetraidrofurano (34 mL) foram adicionadas a 3-Etinil-piridin-2-ilamina (260 mg, 2,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (3,0 mL, 22 mmols), a 0°C, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. À mistura de reação foi adicionada a água na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila-tetraidrofurano (2:1). A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (240 mg, 15%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 4,9, 7,6 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31-7,44 (5H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz).

O material de partida, cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 1-1-1]

1-Benziloxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



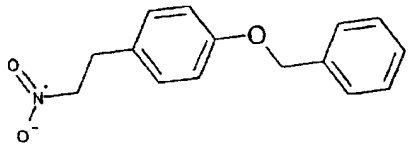
A uma mistura de 4-benziloxibenzaldeído (1,0 g, 4,7 mmols) e metóxido de sódio (solução a 18% em metanol, 150 µL, 0,74 mmol) e metanol (10 ml) foram adicionados o

nitrometano (330 μL, 6,1 mmols) e o metóxido de sódio (solução a 28% em metanol, 1,0 mL, 4,9 mmols), a 0°C, que foi agitada por 10 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada a 0°C, e uma solução aquosa a 5 N de ácido clorídrico (20 ml) foi adicionada a ela, na mesma temperatura. A mistura de reação foi então agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. Os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (1,2 g, 100%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,20 (2H, s), 7,10-7,14 (2H, m), 7,32-7,48 (5H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 8,12 (2H, dd, J = 13,5, 18,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 1-1-2]

1-Benziloxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno



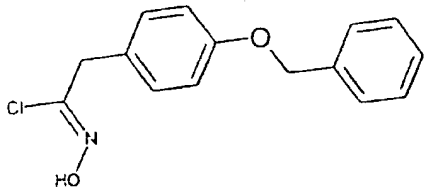
A uma mistura de 1-benziloxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (1,0 g, 3,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-1, ácido acético (1 ml) e sulfóxido de dimetila (17 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (250 mg, 6,3 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, e a mistura de reação foi agitada por 40 minutos, na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1:3), para obter o composto do título (710 mg, 70%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,26 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,04 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,42 (5H, m).

[Exemplo de Manufatura 1-1-3]

Cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla



A uma mistura de 1-benziloxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno (340 mg, 1,3 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-2, e metanol (5 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (100 mg, 2,6 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno (4 mL) e o tetraidrofurano (2 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) foi adicionado, a -78°C, à mistura de reação, que foi então agitada por 50 minutos, a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C e, após a adição de água (5 mL), a mistura de reação foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel neutra (acetato de

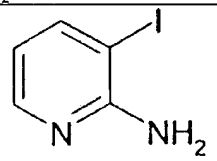
etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (310 mg, 84%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,83 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,94-6,98 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m).

O material de partida, 3-etinil-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como a seguir.

[Exemplo de Manufatura 1-2-1]

3-Iodopiridin-2-ilamina

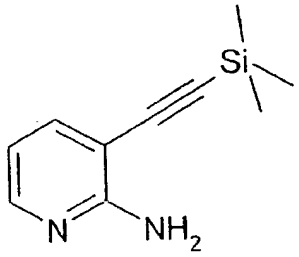


Uma mistura de N-(3-Iodopiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (66,2 g, 218 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 39-1-2, solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (200 mL) e metanol (200 mL) foi agitada sob refluxo, por 1 hora e 20 minutos. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente e separada em água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com cloreto de sódio aquoso saturado, e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O sulfato de sódio foi removido por filtração, e o solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (41,2 g, 85,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 6,00 (2H, brs), 6,32 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 7,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 4,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 1-2-2]

3-Trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina

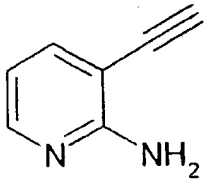


A uma mistura de 3-iodopiridin-2-ilamina (40,2 g, 183 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-1, trimetilsililacetileno (51,7 mL, 366 mmols), iodeto de cobre (I) (3,49 g, 18,3 mmols), *N,N*-diisopropiletilamina (63,7 mL, 366 mmols) e N-metilpirrolidinona (200 mL) foi adicionado o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (10,6 g, 9,15 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas e 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila 4 vezes. O solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1). A solução resultante foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1, então 1 : 1), para obter o composto do título (28,1 g, 80,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,25 (9H, s), 6,09 (2H, brs), 6,51-6,57 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,95-7,99 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 1-2-3]

3-Etinil-piridin-2-ilamina



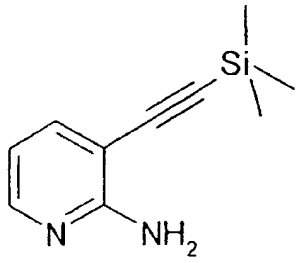
A uma solução de 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (28,1 g, 148 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-2, em tetraidrofurano (300 mL) foi adicionado o fluoreto de tetrabutilamônio (solução a 1 M em tetraidrofurano, 20 mL, 20 mmols), que foi agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila 4 vezes. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1, então 1 : 2), para obter o composto do título (16,4 g, 93,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,43 (1H, s), 6,14 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 7,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 4,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 1-3-1]

3-Trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina

(Método Alternativo)



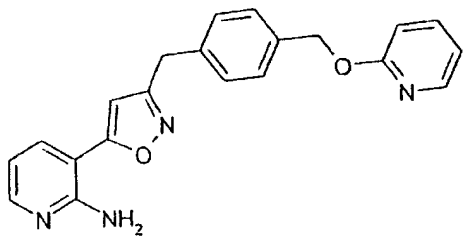
A uma solução de 2-amino-3-bromopiridina (5,72 g, 33,1 mmols) em *N*-metilpirrolidinona (120 mL) foram adicionados o trimetilsilil acetileno (9,36 mL, 66,2 mmols), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,91 g, 1,66 mmols), o iodeto de cobre (I) (630 mg, 3,31 mmols) e a N,N-diisopropiletilamina (11,5 mL, 66,2 mmols), na temperatura

ambiente, que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio por 6 horas a 70°C. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (5,94 g, 94%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): (ppm): 0,23 (9H, s), 6,07 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J = 4,9, 7,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 1,8, 7,5 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz).

[Exemplo 2]

3-(3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (510 mg, 1,84 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (150 mg, 1,27 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5 mL), foi adicionada a trietilamina (708 µL, 5,08 mmols) na temperatura ambiente, que foi agitada por 95 minutos, na temperatura ambiente. A água foi adicionada na temperatura ambiente à solução de reação, que

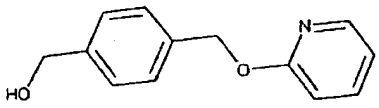
foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (120 mg, 26%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,45 (2H, brs), 6,79-6,82 (2H, m), 6,88-6,91 (1H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8,1Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,17 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 2-1-1]

(4-(Piridin-2-iloximetil)-fenil)metanol



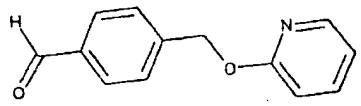
A uma mistura de 1,4-benzenodimetanol (5,5 g, 40 mmols), 2-fluorpiridina (1,3 g, 13 mmols) e N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,4 g, 40 mmols, 66% em óleo), a 0°C, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente e por 1 hora a 70°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (1,9 g, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,71 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,81 (1H, td, J = 0,9, 8,4 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,9, 5,1, 7,1 Hz), 7,37-7,47 (4H, m), 7,59 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,3 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 0,7, 2,0, 5,1 Hz).

[Exemplo de Manufatura 2-1-2]

4-(Piridin-2-iloximetil)-benzaldeído

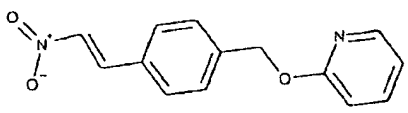


A uma mistura de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil) metanol (1,9 g, 8,6 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-1, e cloreto de metileno (30 mL) foi adicionado o dióxido de manganês (15 g, 17 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada durante a noite naquela temperatura. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (770 mg, 42%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,48 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 1,3, 4,9 Hz), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 2-1-3]

2-(4-((*E*)-2-Nitro-vinil)-benziloxi)-piridina

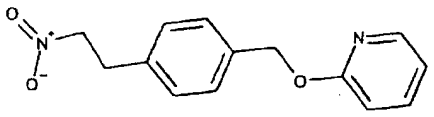


Uma mistura de 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (23,4 g, 110 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-2, nitrometano (33,6 g, 550 mmols), acetato de amônio (17,0 g, 220 mmols) e ácido acético (200 mL) foi agitada por 1 hora e 45 minutos, a 100°C. A solução de reação foi agitada sobre um banho de gelo, ao mesmo tempo adicionando uma pequena quantidade de água, e os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (21,0 g, 74,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,41 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 0,8, 8,4 Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,72-7,79 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 10 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 10 Hz).

[Exemplo de Manufatura 2-1-4]

2-(4-(2-Nitro-etil)-benziloxi)-piridina



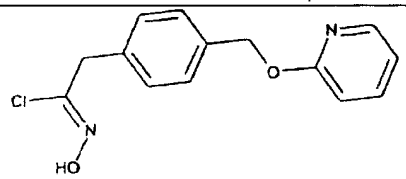
A uma solução de 2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (21,0 g, 81,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 2-1-3, ácido acético (21 mL) em sulfóxido de dimetila (200 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (4,96 g, 131 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Após a adição do boroidreto de sódio, o banho de esfriamento foi removido, seguido por agitação por 15 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água duas vezes e com cloreto de sódio aquoso saturado uma vez, e secada sobre

sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (16,3 g, 77,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,32(2H, s), 6,82-6,88 (1H, m), 6,96-7,01 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,19 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 2-1-5]

Cloreto de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetoidroximoíla



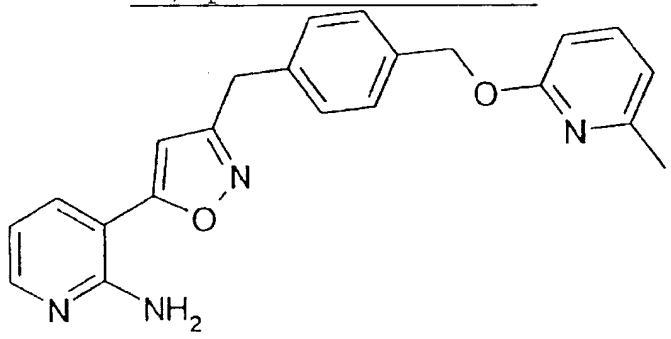
O fio de lítio (323 mg, 46,6 mmols) foi adicionado ao, e dissolvido em, metanol (75 mL). À solução da mistura foi adicionada a 2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina (6,0 g, 23,3 mmols) descrita no Exemplo de Manufatura 2-1-4. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O tolueno foi adicionado ao resíduo, e o solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida. Uma solução do resíduo resultante em cloreto de metileno (90 mL) e tetraidrofurano (45 ml) foi esfriada para -78°C, e o cloreto de titânio (IV) (8,15 mL, 74,4 mmols) foi adicionado, enquanto agitava-se. Imediatamente após a adição do cloreto de titânio (IV), a mistura de reação foi agitada por 10 minutos a 0°C e 30 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi

vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o sulfato de magnésio foi removido por filtração. O filtrado foi passada através de um filtro de vidro coberto com sílica gel neutra, lavado com acetato de etila. O eluato resultante foi concentrado sob uma pressão reduzida. Uma pequena quantidade de acetato de etila foi adicionada ao resíduo, e os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (1,86 g, 28,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,82 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,84-6,89 (1H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 11,7 (1H, s).

[Exemplo 3]

3-(3-(4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,25 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano anidro (5 mL) foi adicionado o cloreto de (4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (222 mg, 0,76 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 3-1-5, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (142 µL, 1,0 mmol) foi adicionada, gota a gota,

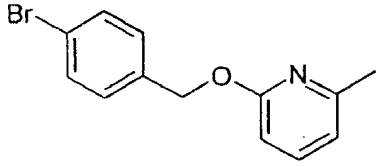
à solução de reação, e agitada durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3, então 1 : 1), para obter o composto do título (10,5 mg, 11%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,61-6,64 (1H, m), 6,68-6,71 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,57-7,61 (1H, dd, J = 7,2, 8,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,4, 5,0 Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-benzeno)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 3-1-1]

2-(4-Bromo-benziloxi)-6-metil-piridina



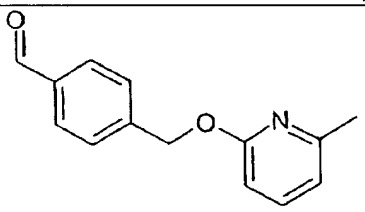
A uma solução de (4-bromo-fenil)-metanol (4,54 g, 24,3 mmols) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (999 mg, 25 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A 2-

flúor-6-metilpiridina (1,8 g, 16,2 mmols) foi então adicionada à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila sobre o banho de gelo (0°C). A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 15), para obter o composto do título (3,65 g, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 5,32 (2H, s), 6,57-6,59 (1H, m), 6,71-6,74 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,44-7,49 (3H m).

[Exemplo de Manufatura 3-1-2]

4-(6-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído



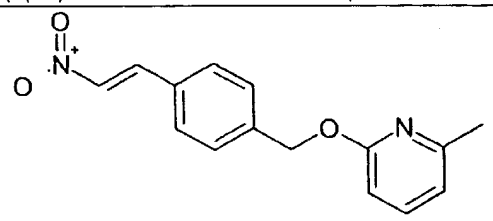
Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de 2-(4-bromo-benziloxi)-6-metil-piridina (7,30 g, 26,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 3-1-1, em tetraidrofurano anidro (200 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,67 M em *n*-hexano, 11,8 mL, 31,4 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (4,04 mL, 52,4 mmols) foi adicionada a esta mistura a -78°C, e agitada por 5 minutos. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, que foi agitada por 10 minutos na

temperatura ambiente, e a camada orgânica foi então separada. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (4,19 g, 70%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,12-6,64 (1H, m), 6,74-6,75 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,0 Hz), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 3-1-3]

2-Metil-6-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina



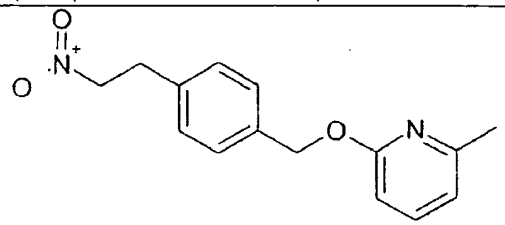
A uma solução de 4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (4,19 g, 18,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 3-1-2, em ácido acético (30 mL) foram adicionados o nitrometano (5,65 g, 92,6 mmols) e o acetato de amônio (2,85 g, 37,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas a 110°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (5,50 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,45 (3H, s),

5,43 (2H, s), 6,05-6,28 (1H, m), 6,74-6,76 (1H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,55 (4H, s), 7,59 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 13,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 3-1-4]

2-Metil-6-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)piridina

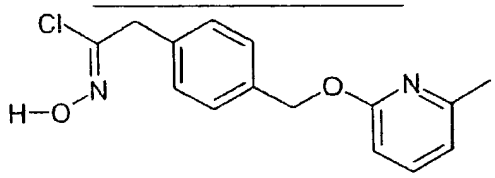


A uma solução de 2-metil-6-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (5,00 g, 18,5 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 3-1-3, e ácido acético (5 mL), em sulfóxido de dimetila (50 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,2 g, 29,6 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota. A mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5, então 1 : 2), para obter o composto do título (2,8 g, 56%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 3,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,28 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 3-1-5]

Cloreto de (4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla



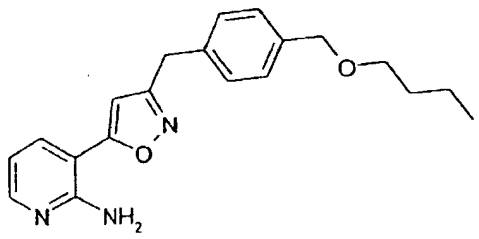
A uma solução de 2-metil-6-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)piridina (500 mg, 1,84 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 3-1-4, em metanol (10 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (140 mg, 3,68 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno anidro (10 mL) e o tetraidrofurano anidro (5 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (667 μL, 6,07 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e agitado por 45 minutos a 0°C. A mistura de reação foi então agitada por mais 60 minutos, na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (484 mg, 91%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92

(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,6 Hz), 11,8 (1H, brs).

[Exemplo 4]

3-(3-(4-Butoximetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de 4-butoximetil-fenil-acetoidroximoíla (28 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 4-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (13 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidro-furano (1 mL), foi adicionada a trietilamina (31 µL, 0,22 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 70 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1) e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (2,3 mg, 5%) como um sal de ácido trifluoracético.

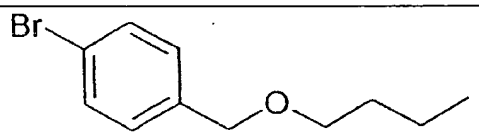
MS m/e (ESI) (MH^+) 338,14 (MH^+)

O material de partida, cloreto de 4-butoximetil-

fenil-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 4-1-1]

1-Bromo-4-butoximetil-benzeno

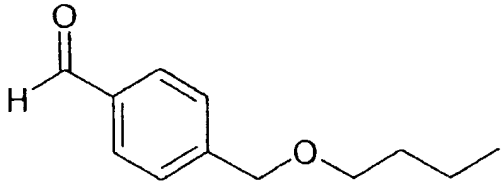


A uma solução de álcool 4-bromobenzílico (10,0 g, 53,5 mmols) em N,N-dimetilformamida (200 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (3,08 g, 64,2 mmols, 50% em óleo), a 0°C. Esta mistura foi agitada por 5 minutos, a 0°C, e o 1-bromobutano (7,47 mL, 69,3 mmols) foi adicionado a ela, a 0°C. Esta mistura foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente e então agitada por 25 minutos a 70°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 20 : 1), para obter o composto do título (11,5 g, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,919 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35-1,44 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,45 (2H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45-7,48 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 4-1-2]

4-Butoximetil-benzaldeído

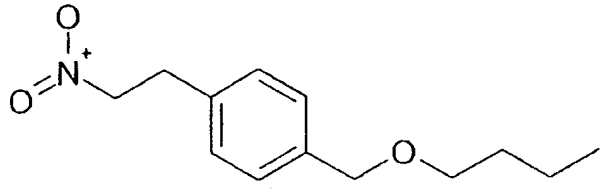


A uma solução de 1-bromo-4-butoximetil-benzeno (11,5 g, 47,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 4-1-1, em tetraidrofurano (200 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (32,5 mL, solução a 1,6 M em hexano, 52,0 mmols), a -78°C. Esta mistura foi agitada por 55 minutos a -78°C, e a N,N-dimetilformamida (4,4 mL, 56,8 mmols) foi adicionada a ela, a -78°C. Esta mistura foi aquecida para a temperatura ambiente, e agitada por 20 minutos. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1), para obter o composto do título (7,39 g, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,936 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,58 (2H, s), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,86 (2H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 4-1-3]

<u>1-Butoximetil-4-(2-nitroetil)-benzeno</u>



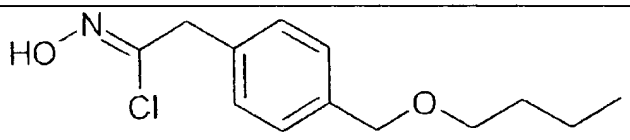
A uma solução de 4-butoximetil-benzaldeído (7,39 g, 3,84 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 4-1-2, em metanol (140 mL) foi adicionado o nitrometano (2,70 mL, 49,9 mmols), seguido pelo metóxido de sódio (solução a 1,49 M em

metanol, 9,41 mL, 46,1 mmols), a 0°C. A solução de reação foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente, e a solução aquosa a 5 N de ácido clorídrico (120 mL) foi adicionada a ela e agitada por mais 25 minutos. Esta solução de reação foi separada em cloreto de sódio aquoso saturado e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. A uma solução do resíduo resultante em sulfóxido de dimetila (100 mL) e ácido acético (6 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (1,84 g, 46,1 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta solução foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (2,68 g, 29%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,918 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,42 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2H, s), 4,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 4-1-4]

Cloreto de 4-butoximetil-fenil-acetoidroximoíla

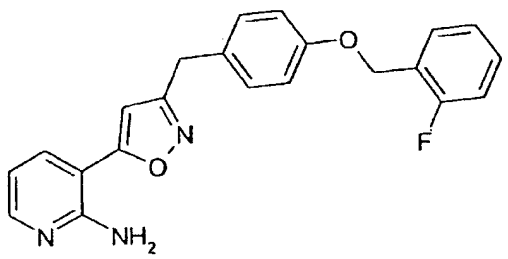


A uma solução de 1-butoximetil-4-(2-nitroetil)-benzeno (55 mg, 0,23 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 4-1-3, em metanol (2 mL), foi adicionado o metóxido de sódio (solução a 1,49 M em metanol, 47,3 μL, 0,23 mmol), a 0°C. A solução de reação foi agitada por 35 minutos, na temperatura ambiente, e concentrada sob uma pressão reduzida. A uma solução do resíduo em cloreto de metileno (2 mL) foi adicionado o cloreto de titânio (IV) (28 μL, 0,23 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi então agitada por 30 minutos, a 0°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o sulfato de magnésio foi removido por filtração. A camada orgânica foi filtrada com sílica gel, e o filtrado foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (59 mg, 99%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,90-0,94 (3H, m), 1,36-1,44 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,23-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,29 (1H, s).

[Exemplo 5]

3-(3-(4-(2-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



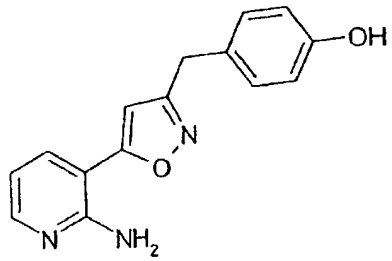
A uma mistura de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e metanol (0,4 mL) foi adicionada a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (16 µL, 0,016 mmol). Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e a N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionado o brometo de 2-fluorbenzila (2,3 µL, 0,019 mmol), que foi agitada por 1 hora, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi então purificada diretamente por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,3 mg, 43%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 376,14 (MH^+)

O material de partida, 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 5-1-1]

4-(5-(2-Amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol



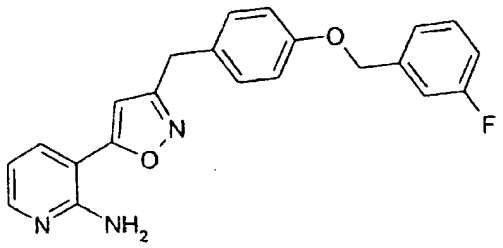
A uma mistura de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (32 mg, 0,090 mmol), descrita no Exemplo 1, e ácido trifluoracético (1 mL) foi adicionado o tioanisol (45 mg, 0,36 mmol), na temperatura ambiente, que

foi agitada por 2 horas na mesma temperatura. A uma mistura da solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etila foi adicionada a mistura de reação. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 1), para obter o composto do título (24 mg, 100%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,90 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,68-6,72 (3H, m), 6,76 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 1,5, 7,7 Hz), 8,10 (1H, brs), 9,29 (1H, s).

[Exemplo 6]

3-(3-(4-(3-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



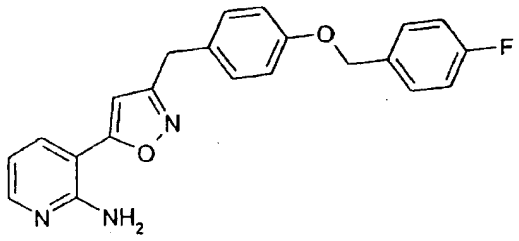
A uma mistura de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e metanol (0,4 mL) foi adicionada a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (16 µL, 0,016 mmol), que foi então concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e a N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionado o brometo de 3-fluorbenzila (2,3 µL, 0,019 mmol), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada diretamente por

cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (4,3 mg, 55%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 376,12 (MH^+)

[Exemplo 7]

3-(3-(4-(4-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



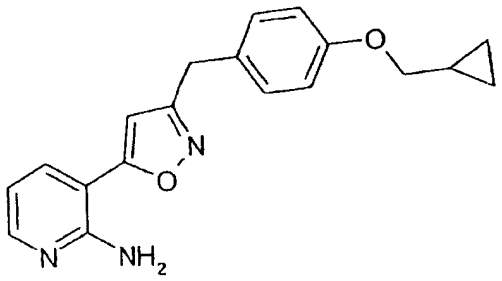
A uma mistura de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e metanol (0,4 mL) foi adicionada a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (16 µL, 0,016 mmol), que foi então concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e a N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionado o brometo de 4-fluorbenzila (2,3 µL, 0,019 mmol), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada como está por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,1 mg, 39%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 376,12 (MH^+)

[Exemplo 8]

3-(3-(4-Ciclopropilmetóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-

ilamina

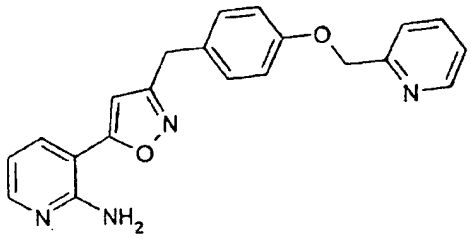


A uma mistura de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e metanol (0,4 mL) foi adicionada a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (16 µL, 0,016 mmol), que foi então concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e a N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionado o brometo de ciclopropilmetila (2,3 µL, 0,019 mmol) e o iodeto de sódio (1 mg, 7 µmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então purificada como está por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético). O eluato foi neutralizado por trietilamina, ao mesmo tempo sendo concentrado. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água para obter o composto do título (1,6 mg, 30%).

MS m/e (ESI) 322,19 (MH^+)

[Exemplo 9]

3-(3-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

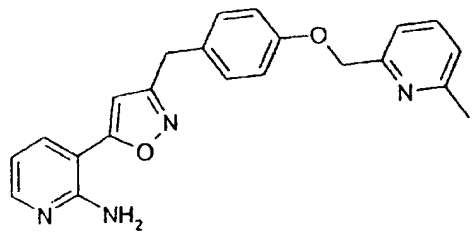


A uma mistura de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e metanol (0,4 mL) foi adicionada a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (16 μL, 0,016 mmol), que foi então concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e a N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionado o cloreto de 2-picolila (3,1 mg, 0,019 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada como está por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,6 mg, 39%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 359,16 (MH^+)

[Exemplo 10]

<u>3-(3-(4-(6-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina</u>



O metanol (3 mL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (0,18 mL) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,19

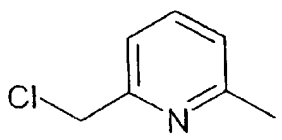
mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi então dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica. Esta solução foi concentrada sob uma pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionadas a 2-clorometil-6-metil-piridina (31,8 mg, 0,22 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 10-1-1, e a N,N-dimetilformamida (2 mL), que foi agitada por 20 minutos a 60°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (36 mg, 51,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 4,8 Hz).

O material de partida, 2-clorometil-6-metil-piridina, foi obtido como se segue.

[Exemplo de Manufatura 10-1-1]

2-Clorometil-6-metil-piridina



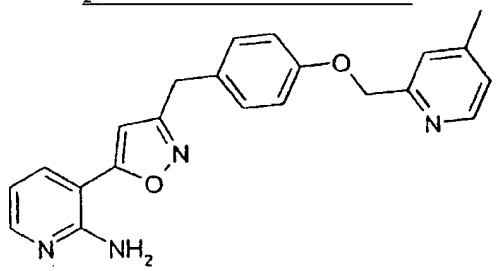
Uma solução de (6-metil-piridin-2-il)-metanol (1,44 g, 11,7 mmols), cloreto de tionila (1,45 mL, 19,9 mmols) e cloreto de metileno (20 mL) foi agitada sob refluxo,

por 40 minutos. A solução de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e então concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi separado em solução de bicarbonato de sódio e éter dietílico. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila) para obter o composto do título (1,42 g, 85,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 4,72 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz).

[Exemplo 11]

3-(3-(4-(4-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O metanol (3 mL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (0,18 mL) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,19 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi então dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica. Esta solução foi concentrada sob uma pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionadas a 2-clorometil-4-metil-piridina (31,8 mg, 0,22 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 11-1-4, e a N,N-dimetilformamida (2 mL), que foi agitada por 10 minutos a 60°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, e o

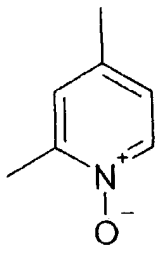
solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (21 mg, 30,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,33 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,8 Hz).

O material de partida, 2-clorometil-4-metil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 11-1-1]

1-Óxido de 2,4-dimetil-piridina

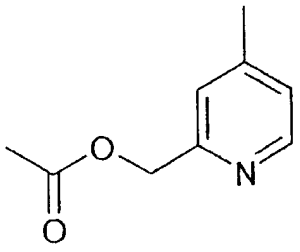


A uma solução de 2,4-lutidina (2,0 g, 18,7 mmols) em cloreto de metileno (100 mL) foi adicionado o ácido 3-cloroperoxibenzóico (5,07 g, 29,4 mmols), que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. Uma pequena quantidade de solução aquosa saturada de hidrogeno sulfito de sódio foi adicionada à solução de reação, e a camada orgânica foi separada após agitação vigorosa. Esta camada orgânica foi lavada com solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (5,9 mL), e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o

composto do título (1,54 g, 66,9%). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem ser purificado.

[Exemplo de Manufatura 11-1-2]

Éster 4-metil-piridin-2-ilmetílico de ácido acético

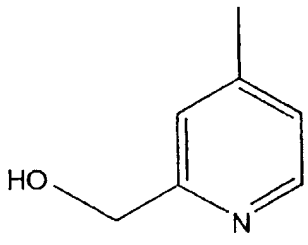


O anidrido acético (30 mL) foi adicionado ao 1-óxido de 2,4-dimetil-piridina (1,93 g, 15,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 11-1-1, e a mistura foi agitada por 10 minutos, a 110°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2, então acetato de etila), para obter o composto do título (774 mg, 29,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,11 (3H, s), 2,32 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,23 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 11-1-3]

(4-Metil-piridin-2-il)-metanol



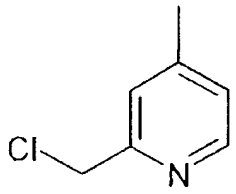
A solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (2

mL) e o metanol (4 mL) foram adicionados ao éster 4-metil-piridin-2-ilmetílico de ácido acético (774 mg, 4,69 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 11-1-2, e esta mistura foi agitada por 10 minutos, a 60°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada aquosa separada foi adicionalmente extraída com acetato de etila, duas vezes. As camadas de acetato de etila foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (410 mg, 71,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 4,52 (2H, brs), 5,35 (1H, brs), 7,06 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,29 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 11-1-4]

2-Clorometil-4-metil-piridina

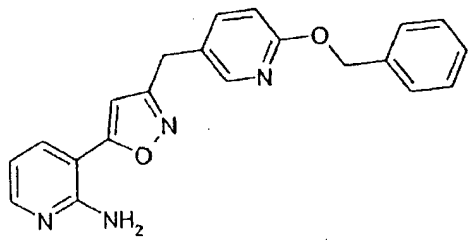


Uma solução de mistura de (4-metil-piridina-2-il)-metanol (410 mg, 3,33 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 11-1-3, cloreto de tionila (0,49 mL, 6,66 mmols) e cloreto de metileno (10 mL) foi agitada sob refluxo, por 5 minutos. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi separado em éter dietílico e solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila) para obter o composto do título (340 mg, 72,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 4,72 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,38 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo 12]

3-(3-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (400 mg, 3,39 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano anidro (20 mL) foi adicionado o cloreto de (2-benziloxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (2,50 g, 9,03 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (1,89 mL, 13,6 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a ela, e agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3, então 1 : 2), para obter o composto do título (315 mg, 26%).

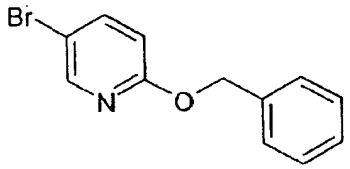
Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,70 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,44 (5H, m),

7,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 7,4 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,4, 4,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O material de partida, cloreto de (2-benziloxi-piridin-5-il)-acetoidroximoila, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 12-1-1]

2-Benziloxi-5-bromopiridina

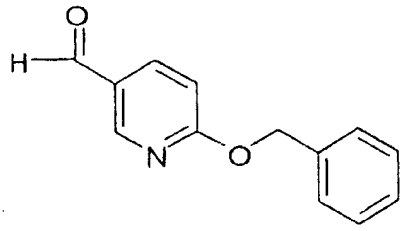


A uma solução de fenil-metanol (20,5 g, 190 mmols) em N,N-dimetilformamida (200 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (7,6 g, 190 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A 2,5-dibromopiridina foi então adicionada a ela, sobre o banho de gelo (0°C), e agitada por 60 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, sobre o banho de gelo (0°C). A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 20, então 1 : 10), para obter o composto do título (15,1 g, 90%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,34 (2H, s), 6,71-6,73 (1H, m), 7,32-7,45 (5H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 8,20-8,21 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 12-1-2]

6-Benziloxi-piridin-3-carbaldeído

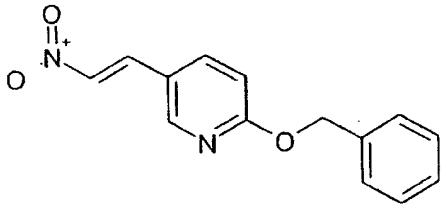


A uma solução de 2-benziloxi-5-bromopiridina (15,1 g, 57,0 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 12-1-1, em tetraidrofurano anidro (250 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,67 M em *n*-hexano, 25,6 mL, 68,4 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (6,60 mL, 85,5 mmols) foi então adicionada a ela, a -78°C, e agitada por 30 minutos. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada após agitar por 10 minutos na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 7, então 1 : 5), para obter o composto do título (4,87 g, 40%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,49 (2H, s), 6,89-6,92 (1H, m), 7,34-7,48 (5H, m), 8,07-8,10 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 12-1-3]

2-Benziloxi-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina

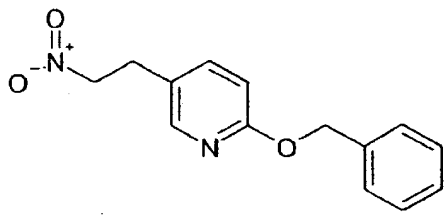


A uma solução de 6-benziloxi-piridin-3-carbaldeído (4,87 g, 22,8 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 12-1-2, em ácido acético (30 mL), foram adicionados o nitrometano (6,96 g, 114 mmols) e o acetato de amônio (3,51 g, 45,6 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2,5 horas a 110°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (5,60 g, 96%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,43 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,347,47 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 12-1-4]

2-Benziloxi-5-(2-nitro-etil)piridina



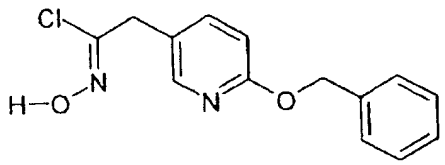
A uma solução de 2-benziloxi-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina (5,80 g, 22,8 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 12-1-3, e ácido acético (5,80 mL) em sulfóxido de dimetila (70 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (1,44

g, 36,2 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (2,50 g, 43%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,31 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 12-1-5]

Cloreto de (2-benziloxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla



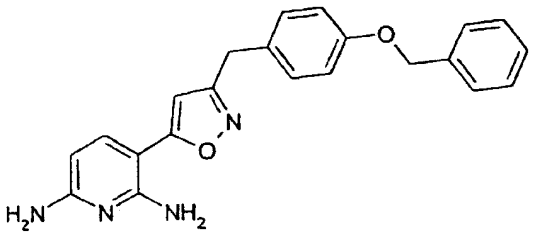
A uma solução de 2-benziloxi-5-(2-nitro-etil)piridina (3,97 g, 15,4 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 12-1-4, em metanol (25 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (1,17 g, 30,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno anidro (30 mL) e o tetraidrofurano anidro (20 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (5,42 mL, 49,3 mmols) foi

adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e agitado por 45 minutos a 0°C. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3, 4 g, 80%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,79 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30-7,62 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,8 (1H, s).

[Exemplo 13]

3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma mistura de cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (140 mg, 0,51 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, e tetraidrofurano (10 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (102 mg, 0,76 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (0,71 mL, 5,1 mmols), que foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada por mais 1,5 hora a 55°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão

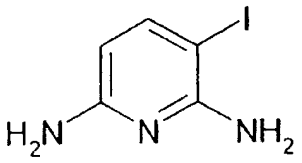
reduzida. O resíduo foi filtrado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter um produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético). O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi filtrado com NH sílica gel para obter o composto do título (51 mg, 27%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,87 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,94-6,98 (2H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,30-7,45 (5H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz).

O material de partida, 3-etinil-piridin-2,6-diamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 13-1-1]

3-Iodo-piridin-2,6-diamina



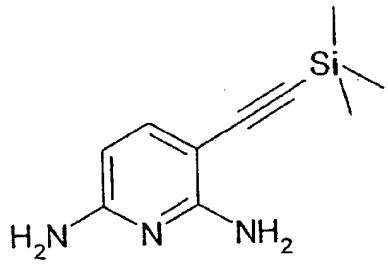
A 2,6-diaminopiridina (100 g, 916 mmols) foi dissolvida em sulfóxido de dimetila (400 mL), e a N-iodos-succinimida (100 g, 445 mmols) foi adicionada em uma porção, ao mesmo tempo agitando na temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água (3,5 L) foi adicionada à solução de reação, e os sólidos precipitados foram filtrados. A camada aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (1,3 L), 3 vezes. As camadas de acetato de etila foram combinadas e o

solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 3), para obter o composto do título (23,8 g, 22,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,41 (2H, brs), 5,57 (1H, d, J =8,0 Hz), 5,64 (2H, brs), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 13-1-2]

3-Trimetilsilaniletinil-piridin-2,6-diamina



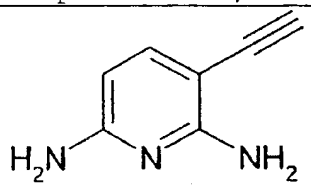
A uma mistura de 3-iodo-piridin-2,6-diamina (20,0 g, 85,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-1, trimetilsilil acetileno (24,2 mL, 170 mmols), iodeto de cobre (I) (3,25 g, 17,0 mmols), *N,N*-diisopropiletilamina (19,1 g, 148 mmols) e *N*-metilpirrolidinona (286 mL) foi adicionado o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (9,81 g, 8,52 mmols), sob atmosfera de argônio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água 4 vezes e secada sobre sulfato de sódio, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1, então 1 : 1). Os sólidos obtidos por concentração do eluato sob uma pressão

reduzida foram lavados com heptano contendo uma pequena quantidade de acetato de etila, para obter o composto do título (10,5 g, 60,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,20 (9H, s), 5,53 (2H, brs), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,95 (2H, brs), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 13-1-3]

3-Etinil-piridin-2,6-diamina



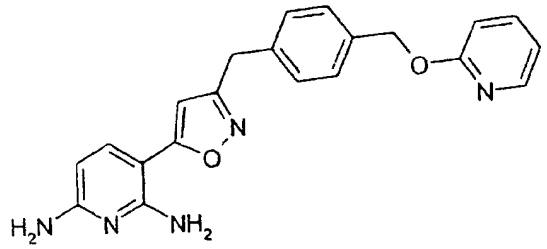
A uma solução de 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2,6-diamina (7,0 g, 34,1 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-2, em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado o fluoreto de tetrabutilamônio (solução a 1M em tetraidrofurano, 17 mL, 17 mmols) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila 3 vezes. O extrato foi secado sobre sulfato de sódio, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (3,35 g, 73,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,08 (1H, s), 5,57 (2H, brs), 5,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,89 (2H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo 14]

3-(3-(4-Piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-

piridina-2,6-diamina

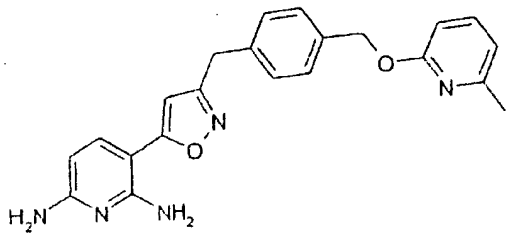


A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (120 mg, 0,90 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (4-piridina-2-iloximetil)-fenil-acetoidroximoíla (390 mg, 1,41 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, em tetraidrofurano (5,0 mL), foi adicionada a trietilamina (502 μL, 3,6 mmols), a 0°C. A mistura de reação foi agitada por 1 hora e 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (290 mg, 86,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,37 (1H, s), 6,84-6,86 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 82 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m).

[Exemplo 15]

3-(3-(4-(6-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

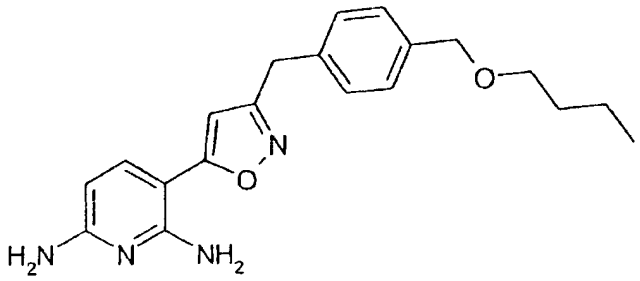


A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (300 mg, 2,25 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano anidro (30 mL), foi adicionado o cloreto de (4-(6-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (1,50 g, 5,16 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 3-1-5, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (1,25 mL, 9,00 mmols) foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, e agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (637 mg, 73%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,37 (1H, s), 6,63 (1H, dd, J = 0,4, 8,2 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 0,4, 7,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,0 Hz).

[Exemplo 16]

3-(3-(4-Butoximetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

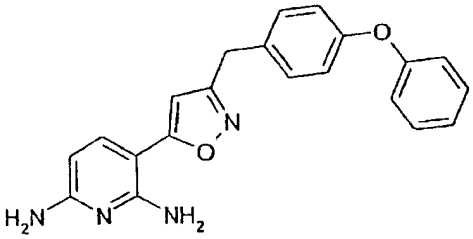


A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (14,6 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de 4-butoximetil-fenil-acetoidroximoíla (28 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 4-1-4, em tetraidrofurano, foi adicionada a trietilamina (31 μL, 0,22 mmol), que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1) e então purificado novamente por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (6,7 mg, 13%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 353,34 (MH^+)

[Exemplo 17]

<u>3-(3-(4-Fenóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina</u>



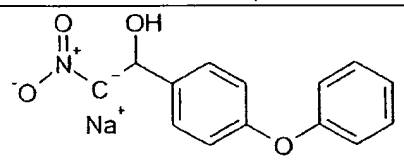
A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (170 mg, 28 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano anidro (10 mL), foi adicionado o cloreto de (4-fenóxi-benzeno)-acetoidroximoíla (652 mg, 2,49 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 17-1-4, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (714 μL, 5,12 mmols) foi então adicionada, gota a gota, e agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2, então 2 : 1), para obter o composto do título (314 mg, 68%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 4,74 (2H, brs), 5,50 (2H, brs), 5,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,03 (1H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,08-7,12 (1H, m), 7,22-7,26 (5H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz).

O material de partida, cloreto de (4-fenóxi-benzeno)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 17-1-1]

2-Nitro-1-(4-fenóxi-fenil)-etanolato de sódio



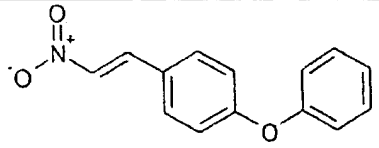
A uma solução de 4-fenoxibenzaldeído (1,5 g, 7,56 mmols) em metanol (12 mL) foi adicionado, gota a gota, o metóxido de sódio (solução a 1,49 M em metanol, 0,19 mL,

0,91 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. O nitrometano (530 μL, 9,84 mmols) foi adicionado, gota a gota, à solução de reação sobre um banho de gelo (0°C). O metóxido de sódio (solução a 1,49 M em metanol, 1,66 mL, 8,16 mmols) foi adicionado, gota a gota, a ela, na temperatura ambiente, e a solução foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Os sólidos precipitados foram filtrados e secados sob pressão reduzida, e os sólidos foram secados de modo azeotrópico com o tolueno, para obter o composto do título (1,17 g, 55%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,38 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,91-7,00 (4H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,34-7,39 (4H, m).

[Exemplo de Manufatura 17-1-2]

1-((*E*)-2-Nitro-vinil)-4-fenóxi-benzeno

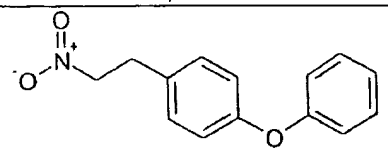


Uma solução de 2-nitro-1-(4-fenóxi-fenil)-etanolato de sódio (1,17 g, 4,16 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 17-1-1, anidrido acético (510 mg, 4,99 mmols) e trietilamina (696 μL, 4,99 mmols), em tetraidrofurano anidro (20 mL), foi agitada durante a noite, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,4 g, 70%, pureza: cerca de

50%) como um produto bruto.

[Exemplo de Manufatura 17-1-3]

1-(2-Nitro-etil)-4-fenóxi-benzeno

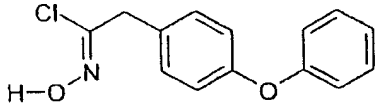


A uma solução de 1-((*E*)-2-nitro-vinil)-4-fenóxi-benzeno (1,40 g, 2,90 mmols, pureza: 50%), descrito no Exemplo de Manufatura 17-1-2, em metanol (15 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (274 mg, 7,25 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (199 mg, 28%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,94-7,00 (4H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,28-7,30 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 17-1-4]

Cloreto de (4-fenóxi-benzeno)-acetoidroximoíla



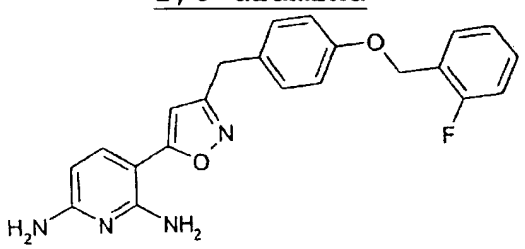
A uma solução de 1-(2-nitro-etil)-4-fenóxi-benzeno

(100 mg, 0,41 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 17-1-3, em metanol (3 mL) foi adicionado o metóxido de sódio (solução a 1,49 M em metanol, 83,9 μL, 0,41 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno anidro (3 mL) foi adicionado ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (54,2 μL, 0,49 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados sobre o banho de gelo (0°C) para separar a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (51 mg, 47%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,80 (2H, s), 6,96-7,03 (4H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 11,7 (1H, s).

[Exemplo 18]

3-(3-(4-(2-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

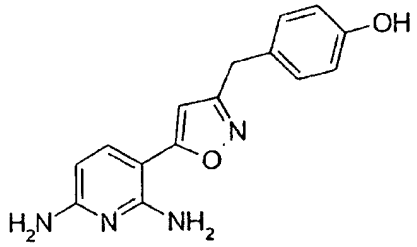


A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (72,4 mg, 0,26 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (51,2 μL, 0,26 mmol), que foi irradiada por onda ultra-sônica por 5 minutos. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter os sólidos (77,9 mg). A uma solução dos sólidos resultantes (14,5 mg, 0,05 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado o brometo de 2-fluorbenzila (11,5 μL, 0,10 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila) e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (6,7 mg, 36%) como um sal de ácido trifluoracético.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 4,57 (2H, brs), 5,12 (2H, s), 5,90 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,98 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,11 (1H, m), 7,14-7,24 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,48 (1H, d, J 2'3 = 8,4 Hz), 7,45-7,51 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 18-1-1]

4-(5-(2,6-Diamino-piridina-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol

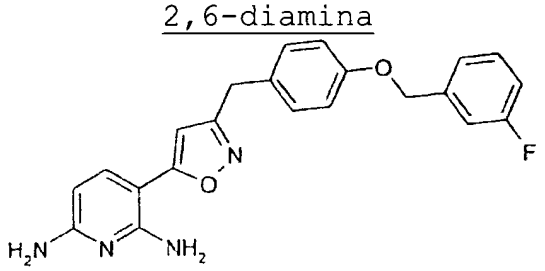


A uma solução de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina (100 mg, 0,27 mmol), descrita no Exemplo 13, em ácido trifluoracético (3 mL), foi adicionado o tioanisol (126 μL), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada à solução de reação, a 0°C, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (72,4 mg, 95%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,82 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,32 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,27 (1H, s).

[Exemplo 19]

3-(3-(4-(3-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



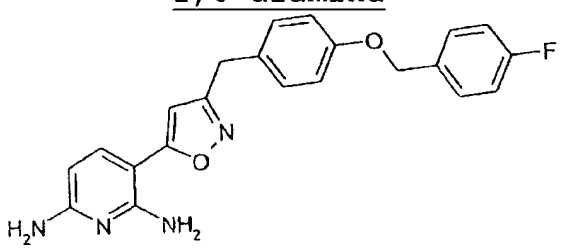
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-

isoxazol-3-ilmetil)-fenol (72,4 mg, 0,26 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (51,2 μL, 0,26 mmol), que foi irradiada por onda ultrasônica por 5 minutos. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter os sólidos (77,9 mg). A uma solução dos sólidos resultantes (11,3 mg, 0,04 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado o brometo de 3-fluorbenzila (9,1 μL, 0,07 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila), e adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (6,7 mg, 36%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 391,34 (MH^+)

[Exemplo 20]

3-(3-(4-(4-Flúor-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



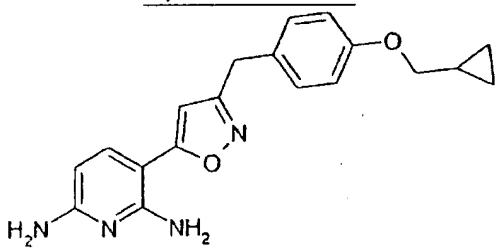
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (72,4 mg, 0,26 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (51,2 μL, 0,26 mmol), que foi irradiada por onda ultrasônica por 5 minutos. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter os sólidos (77,9 mg). A uma solução dos sólidos resultantes (13,7 mg, 0,05 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado o brometo de 4-fluorbenzila (11,2 μL, 0,09 mmol), que foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila), a mistura foi purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético) e então purificada por cromatografia de camada fina preparativa (acetato de etila : hexano = 1 : 1), para obter o composto do título (4,0 mg, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 4,53 (2H, brs), 5,00 (2H, s), 5,30 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,98 (1H, s), 6,92 (2H, dd, J = 2,0, 6,8 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,46 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz).

MS m/e (ESI) 391,04 (MH^+)

[Exemplo 21]

3-(3-(4-Ciclopropilmetóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (72,4 mg, 0,26 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (51,2 μL, 0,26 mmol), que foi irradiada por onda ultra-sônica por 5 minutos. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter os sólidos (77,9 mg). A uma solução dos sólidos resultantes (8,3 mg, 0,03 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado o brometo de ciclopropilmetila (5,3 μL, 0,06 mmol), que foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), e então adicionalmente purificada por cromatografia de camada fina preparativa (acetato de etila), para obter o composto do título (1,1 mg, 12%).

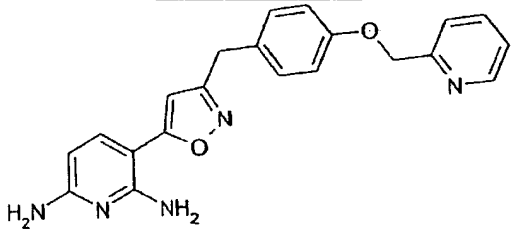
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,33-0,36 (2H, m), 0,63-0,66 (2H, m), 1,24-1,29 (1H, s), 3,79 (2H, d, J =4,8 Hz), 3,96 (2H, s), 4,57 (2H, brs), 5,34 (2H, brs), 5,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,99 (1H, s), 6,87 (2H, dd, J = 2,0,

6,8 Hz), 7,19 (2H, dd, J = 2,0, 6,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

MS m/e (ESI) 337,11 (MH^+)

[Exemplo 22]

3-(3-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (49,7 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (35,2 µL, 0,18 mmol), que foi irradiada por onda ultra-sônica por 5 minutos. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter os sólidos (90,6 mg). Os sólidos resultantes foram transformados em uma solução de N,N-dimetilformamida (3 mL). O tetraidrofurano (390 µL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (390 µL, 0,39 mol) foram adicionados ao cloridrato de cloreto de 2-picolila (50 mg, 0,39 mmol), e então a camada orgânica foi separada para obter a solução de cloreto de 2-picolila em tetraidrofurano. Uma parte da solução (0,30 mL) foi adicionada à solução de N,N-dimetilformamida antes mencionada, e agitada por 15 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso

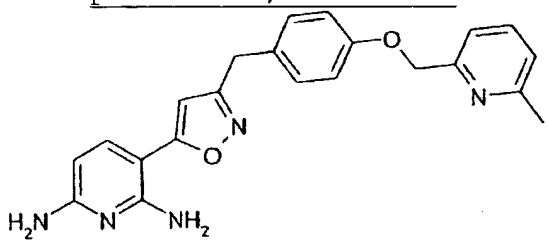
saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (42,5 mg, 38%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,88 (2H, s), 5,15 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,83 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 5,2, 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0), 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 0,8, 4,8 Hz).

MS m/e (ESI) 374,28 (MH^+).

[Exemplo 23]

3-(3-(4-(6-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



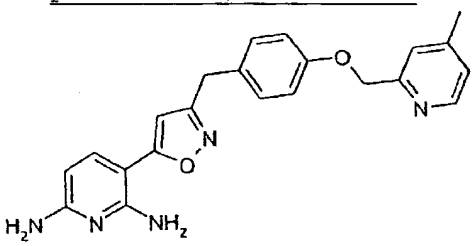
Ao 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (150 mg, 0,53 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1 foram adicionados o metanol (3 mL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (0,53 mL), que foi então dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica. Esta solução foi concentrada sob uma pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionadas a 2-clorometil-6-metil-piridina (90,2 mg, 0,64 mol) descrita no Exemplo de manufatura 10-1-1 e a N,N-dimetilformamida (2 mL), que foi

agitada por 2 horas e 50 minutos a 60°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2, então acetato de etila), para obter o composto do título (106 mg, 51,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,78 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz).

[Exemplo 24]

3-(3-(4-(4-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



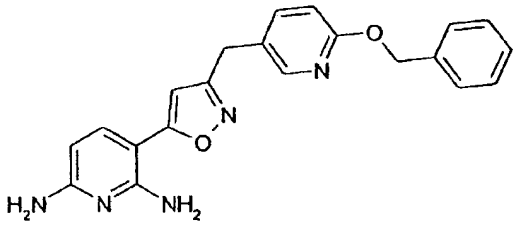
Ao 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (80 mg, 0,28 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1 foram adicionados o metanol (4 mL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (0,29 mL), que foi então dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica. Esta solução foi concentrada sob uma pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionadas a 2-clorometil-4-metil-piridina (50,9 mg, 0,36 mol) descrita no Exemplo de Manufatura 11-1-4 e a N,N-dimetilformamida (3 mL), que foi agitada

por 10 minutos a 60°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2, então acetato de etila), para obter o composto do título (40 mg, 36,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo 25]

3-(3-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



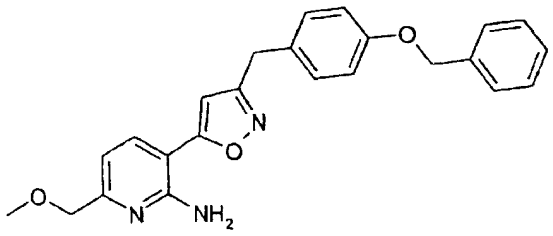
A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (230 mg, 1,73 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano anidro (20 mL), foi adicionado o cloreto de (2-benziloxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (1,00 g, 3,61 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 12-1-5, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (965 µL, 6,92 mmols) foi adicionada, gota a gota, à mistura e agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com

água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (470 mg, 73%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,92 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,317,39 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,14 (1H, d; J = 2,4 Hz).

[Exemplo 26]

3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-6-metoximetil-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de (4-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla (19 mg, 0,069 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-ilamina (8,6 mg, 0,053 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 26-1-7, e a trietilamina (15 µL, 0,11 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5,5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila-tetraidrofurano (3:2). A camada orgânica foi lavada com

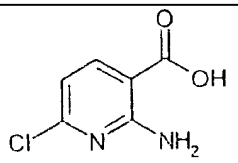
cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 3), para obter o composto do título (8,8 mg, 41%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,47 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,42 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,50 (2H, brs), 6,23 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31-7,44 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz).

O material de partida, 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 26-1-1]

Ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico

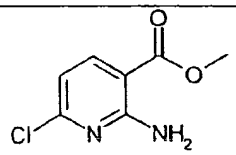


Uma mistura de ácido 2,6-dicloro-nicotínico (31 g, 0,14 mol) e solução aquosa a 28% de amônia (200 mL) foi agitada em um tubo vedado por 10 horas, a 135°C. Esta solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e o gás amônia em excesso foi removido sob uma pressão reduzida. A água foi adicionada ao resíduo até um total de 1000 mL, a mistura foi esfriada para 0°C, e o ácido cítrico foi adicionado até um pH ser cerca de 6. Os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (12 g, 49%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 6,63 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (2H, brs), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Exemplo de Manufatura 26-1-2]

Éster metílico do ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico

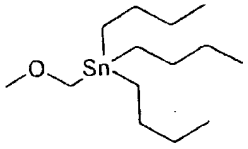


O ácido sulfúrico concentrado (25 mL) e o ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico (4,3 g, 25 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-1, foram adicionados ao metanol (50 mL), sobre um banho de gelo, e agitados a 70°C por 5 horas. A mistura de reação foi esfriada e então neutralizada por adição de solução de hidrogeno carbonato de sódio aquoso (90 g). Os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (3,2 g, 17 mmols, 68%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,88 (3H, s), 6,62 (11-1, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Exemplo de Manufatura 26-1-3]

Tributil-metoximetil-estanano



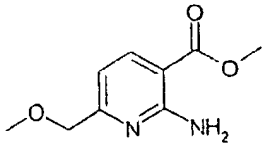
A uma mistura de diisopropilamina (9,4 mL, 67 mmols) e tetraidrofurano (150 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,4 M em *n*-hexano, 25 mL, 61 mmols), a -78°C, que foi agitada por 30 minutos na mesma temperatura. O hidreto de tributilestanho (16 mL, 61 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação na mesma temperatura, e agitado por 30 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, e o éter clorometil metílico (4,6 mL, 61 mmols) foi adicionado, gota a gota, a ela. A mistura de reação foi gradualmente aquecida até a

temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 30), para obter o composto do título (18 g, 86%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,88-0,93 (15H, m), 1,26-1,35 (6H, m), 1,471,55 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,71 (2H, t, J = 6,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 26-1-4]

Éster metílico do ácido 2-amino-6-metoximetil-nicotínico



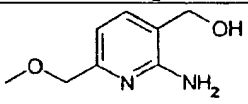
Uma mistura de éster metílico do ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico (1,4 g, 7,6 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-2, tributil-metoximetil-estanano (3,1 g, 9,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-3, tetraquis (trifenilfosfina)paládio (440 mg, 0,38 mmol) e N-metilpirrolidinona (20 mL) foi agitada por 3,5 horas, a 130°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e a solução aquosa de fluoreto de potássio e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, que foi então filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2), para obter

o composto do título (0,93 g, 63%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,47 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[Exemplo de Manufatura 26-1-5]

(2-Amino-6-metoximetil-piridin-3-il)metanol

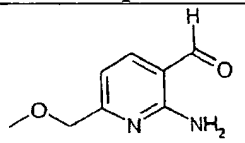


A uma mistura de hidreto de lítio alumínio (80%, 220 mg, 4,6 mmols) e tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado o éster metílico do ácido 2-amino-6-metoximetil-nicotínico (300 mg, 1,5 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-4, a 0°C, que foi agitada por 20 minutos na mesma temperatura. Uma solução aquosa a 28% de amônia foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (260 mg, 100%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,45 (3H, s), 4,39 (2H, s), 4,62 (2H, s), 5,03 (2H, brs), 6,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,5 Hz).

[Exemplo de Manufatura 26-1-6]

2-Amino-6-metoximetil-piridina-3-carbaldeído



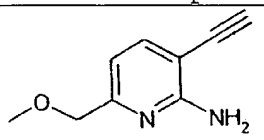
A uma mistura de (2-amino-6-metoximetil-piridin-3-il)metanol (260 mg, 1,5 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-5, e cloreto de metileno (15 mL) foi

adicionado o dióxido de manganês (1,3 g, 15 mmols), que foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 3 : 2), para obter o composto do título (210 mg, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,48 (3H, s), 4,44 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,84 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 26-1-7]

3-Etinil-6-metoximetil-piridin-2-ilamina



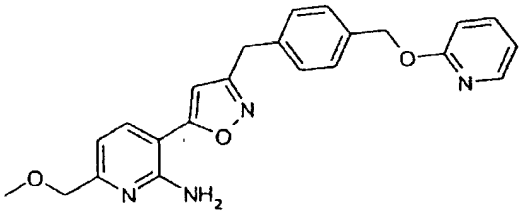
A uma mistura de diisopropilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) e tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,6 M de *n*-hexano, 0,68 mL, 1,1 mmol), a -78°C, que foi agitada por 30 minutos nesta temperatura. O trimetilsilil diazometano (solução a 2 M de *n*-hexano, 0,50 mL, 0,99 mmol) foi adicionado à mistura de reação, a -78°C, e agitado por 30 minutos nesta temperatura. Uma mistura de 2-amino-6-metoximetil-piridina-3-carbaldeído (150 mg, 0,90 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-6, e tetraidrofurano (1,5 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, a -78°C, e agitada por 30 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, e uma mistura de ácido acético (0,10 mL) e tetraidrofurano (1 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação. Esta mistura

de reação foi gradualmente aquecida para 0°C, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 3), para obter o composto do título (73 mg, 50%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,40 (1H, s), 3,45 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,07 (2H, brs), 6,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,5 Hz).

[Exemplo 27]

6-Metoximetil-3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



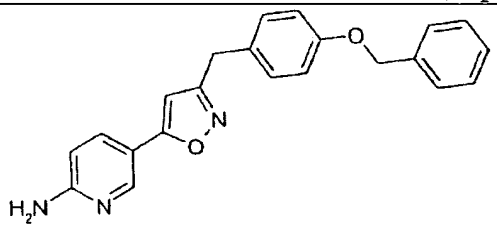
A uma mistura de cloreto de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetoidroximoíla (18 mg, 0,064 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-ilamina (8,6 mg, 0,053 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 26-1-7, e a trietilamina (15 μL, 0,11 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 3), para obter o composto do título (10 mg, 48%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,47 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,44 (2H, s), 5,37 (2H, s), 5,56 (2H, brs), 6,25 (1H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 4,2 Hz).

[Exemplo 28]

3-(5-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



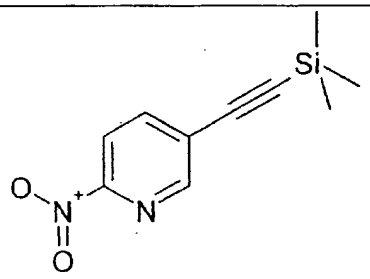
A uma solução de 5-etinil-piridin-2-ilamina (10 mg, 85 μmols), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, e cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (70 mg, 0,25 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, em tetraidrofurano (2 mL) foi adicionada a trietilamina (35 μL, 0,25 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas e 40 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (1 mg, 3%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 358,00 (MH^+)

O material de partida, 5-etinil-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 28-1-1]

2-Nitro-5-trimetilsilaniletinil-piridina

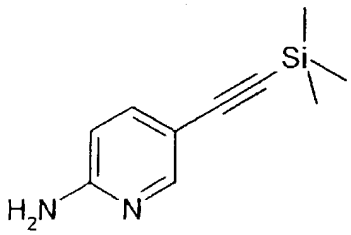


A uma solução de 5-bromo-2-nitropiridina (1,00 g, 4,93 mmols) em N-metilpirrolidinona (20 mL) foram adicionados o trimetilsilil acetileno (1,39 mL, 9,85 mmols), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (114 mg, 985 μmols), o iodeto de cobre (I) (37,5 mg, 197 μmols) e a N,N-diisopropiletilamina (1,72 mL, 9,85 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 4 horas, a 65°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 6 : 1), para obter o composto do título (490 mg, 45%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,298 (9H, s), 8,03-8,05 (1H, m), 8,22 (1H, J = 8,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 28-1-2]

5-Trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina

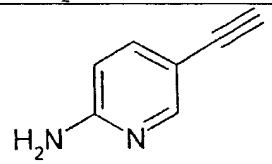


A uma solução de 2-nitro-5-trimetilsilaniletinil-piridina (405 mg, 1,84 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-1, em tetraidrofurano (10 mL) e água (5 mL) foram adicionados o pó de ferro (514 mg, 9,21 mmols) e o cloreto de amônio (197 mg, 3,69 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 75 minutos, a 70°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (319 mg, 91%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,237 (9H, s), 4,73 (2H, brs), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 28-1-3]

5-Etinil-piridin-2-ilamina



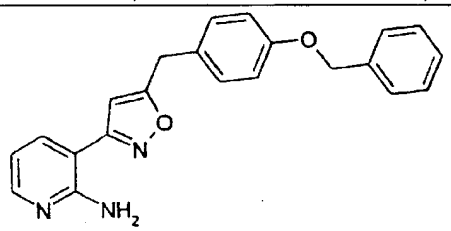
A uma solução de 5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (26 mg, 137 μmols), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-2, em tetraidrofurano (1 mL) e metanol (1 mL) foi adicionado o carbonato de potássio (37,9 mg, 274 μmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora

na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (16 mg, 99%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,07 (1H, s), 4,73 (2H, brs), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,21 (1H, s).

[Exemplo 29]

3-(5-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(5-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-5-cloro-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 29-2-3, em N-metil-pirrolidinona (2 mL) foram adicionados o ácido fórmico (7,3 µL, 0,19 mmol), a N,N-diisopropiletilamina (67 µL, 0,38 mmol) e o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (15 mg, 13 µmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas e 20 minutos, a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então filtrada através de um recheio de Celite. O filtrado foi separado em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético) e então purificado novamente por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (5 mg, 11%).

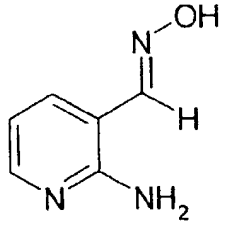
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,34 (2H, brs), 6,67 (1H, dd, J = 4,9, 7,5 Hz), 6,95-6,98 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,31-7,45 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J = 1,7, 7,5 Hz), 8,11 (1H, dei, J = 1,7, 4,9 Hz).

MS m/e (ESI) 358,20 (MH^+)

O material de partida, 3-(5-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-5-cloro-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 29-1-1]

2-Amino-piridina-3-carbaldeído oxima



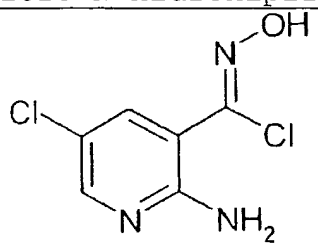
A uma solução de 2-amino-3-formilpiridina (1,00 g, 8,19 mmols) em piridina (20 mL) foi adicionado o cloridrato de hidroxilamina (854 mg, 12,3 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora e 40 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre

sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (951 mg, 85%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 6,60 (1H, dd, J = 4,8, 7,3 Hz), 6,94 (2H, s), 7,55 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 1,7, 4,8 Hz), 8,22 (1H, s), 11,2 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 29-1-2]

Cloreto de 2-amino-5-cloro-N-hidroxipiridin-3-carboxiimidoíla



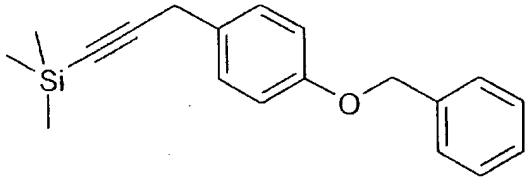
A uma solução de 2-amino-piridina-3-carbaldeído oxima (951 mg, 6,93 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 29-1-1, em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi adicionada a N-clorossuccinimida (2,22 g, 16,6 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada na temperatura ambiente por 5 horas e 30 minutos. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (294 mg, 17%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,24 (2H,

brs), 7,91-7,92 (1H, m), 8,06-8,07 (1H, m), 12,6 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 29-2-1]

(3-(4-Benziloxi-fenil)-prop-1-inil)-trimetil-silano

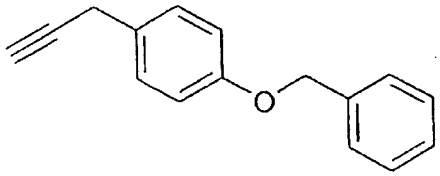


A uma solução de trimetilsilil acetileno (851 μL, 6,02 mmols) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado o brometo de etil magnésio (solução a 3 M em éter dietílico, 1,86 mL, 5,59 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 40 minutos a 65°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e o brometo de cobre (I) (308 mg, 2,16 mmols) e o cloreto de 4-benziloxibenzila (1,00 g, 4,30 mmols) foram adicionados à solução de reação e agitados por 8 horas e 45 minutos, a 65°C. A solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 30 : 1), para obter o composto do título (911 mg, 72%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,18 (9H, s), 3,59 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,926,95 (2H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,42-7,44 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 29-2-2]

1-Benziloxi-4-prop-2-inil-benzeno

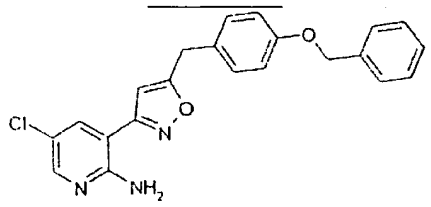


A uma solução de (3-(4-benziloxi-fenil)-prop-1-inil)-trimetil-silano (911 mg, 3,09 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 29-2-1, em metanol (20 mL) foi adicionado o carbonato de potássio (854 mg, 6,18 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas e 10 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 20 : 1), para obter o composto do título (618 mg, 90%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5 2,16 (1H, t, J = 2,4 Hz), 3,54 (2H, d, J = 2,4 Hz), 5,05 (2H, s), 6,91-6,94 (2H, m), 7,24-7,26 (2H, m), 7,29-7,43 (,5H, m).

[Exemplo de Manufatura 29-2-3]

3-(5-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-5-cloro-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de 2-amino-5-cloro-N-hidroxipiridin-3-carboxiimidoíla (100 mg, 485 μmols), descrito no Exemplo de Manufatura 29-1-2, em éter dietílico

reação, na temperatura ambiente, que foi então filtrada através de um recheio de Celite. O filtrado foi separado em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), e então adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (0,66 mg, 2,0%).

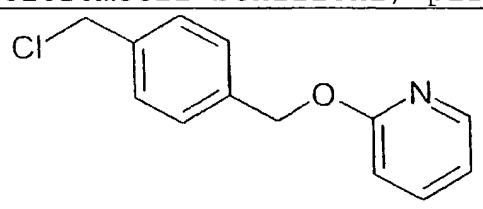
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,14 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,27 (1H, s), 6,49 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,9, 7,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88-6,91 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 1,8, 7,5 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz), 8,17-8,19 (1H, m).

MS m/e (ESI) 359,11 (MH^+)

O material de partida, 5-cloro-3-(5-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 30-1-1]

2-(4-Clorometil-benziloxi)-piridina



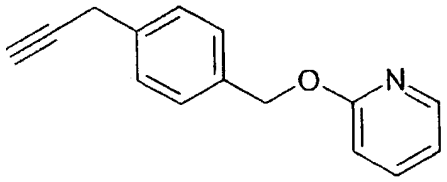
Uma mistura de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)

metanol (540 mg, 2,51 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-1, trifenilfosfina (856 mg, 3,27 mmols) e tetracloreto de carbono (10,8 g, 10,2 mmols) foi agitada sob refluxo, por 2 horas e 10 minutos. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : ácido acético = 8 : 1), para obter o composto do título (300 mg, 51,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,76 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,86-6,90 (1H, m), 6,97-7,20 (1H, m), 7,44 (4H, s), 7,70-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H m).

[Exemplo de Manufatura 30-1-2]

2-(4-Prop-2-inil-benziloxi)-piridina



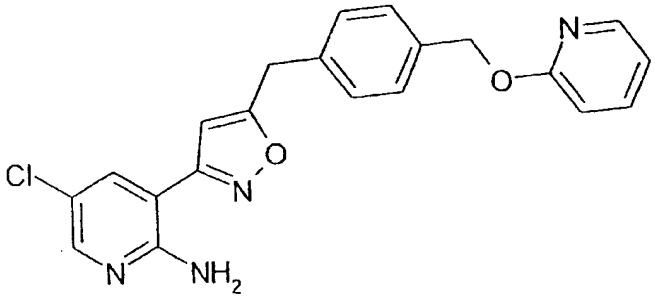
A uma solução de trimetilsilil acetileno (496 µL, 3,51 mmols) em tetraidrofurano (15 mL) foi adicionado o brometo de etil magnésio (solução a 3 M em éter dietílico, 1,09 mL, 3,28 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, a 65°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e o brometo de cobre (I) (168 mg, 1,17 mmol) e a 2-(4-clorometil-benziloxi)-piridina (548 mg, 2,34 mmols), manufaturada no Exemplo de Manufatura 30-1-1, foram adicionados a ela e agitados por 15 horas e 10 minutos, a 65°C. A solução de reação foi separada em solução aquosa saturada de cloreto de amônio e acetato de etila, na temperatura ambiente. A

camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. A uma solução do resíduo resultante em metanol (5 mL) e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado o carbonato de potássio (647 mg, 4,68 mmols), que foi agitado por 3 horas e 25 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 20 : 1), para obter o composto do título e a 2-(4-clorometil-benziloxi)-piridina (448 mg, pureza-alvo de 20%, 17%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,04 (1H, m), 3,61 (2H, d, J = 2,6 Hz), 5,30 (2H, s), 6,83-6,87 (1H, m), 6,95-6,99 (1H, m), 7,30-7,32 (2H, s), 7,36-7,40 (2H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 30-1-3]

5-Cloro-3-(5-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina



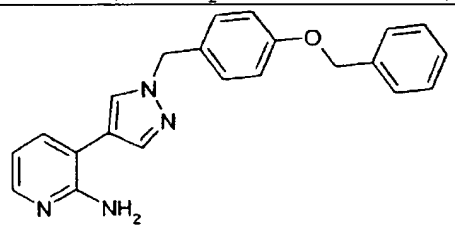
A uma solução de cloreto de 2-amino-5-cloro-N-

hidroxipiridina-3-carboxiimidoíla (50 mg, 242 μmols), descrito no Exemplo de Manufatura 29-1-2, em tetraidrofurano (5 mL) foram adicionadas a trietilamina (41 μL, 292 μmols) e a 2-(4-prop-2-inil-benziloxi)-piridina (271 mg, 243 μmols, pureza: 20%), descrita no Exemplo de Manufatura 30-1-2, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente, e adicionalmente agitada sob refluxo por 2 horas e 25 minutos. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 5 : 1), para obter o composto do título (37 mg, 39%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,22 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97-7,01 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,07 (2H, brs), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16-8,18 (1H, m).

[Exemplo 31]

3-(1-(4-Benziloxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 2-amino-3-bromopiridina (44,1 mg, 0,26 mmol) em tetraidrofurano anidro (7 mL) foram adicionados o 1-(4-benziloxi-benzil)-4-tributilestananil-1*H*-pirazol (141 mg, 0,26 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 31-1-2, o iodeto de cobre (I) (19,4 mg, 0,10 mmol) e o bis(trifenilfosfina)paládio (II) (35,8 mg, 0,05 mmol), sob

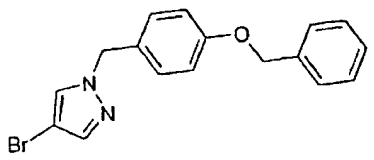
atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 4 horas, a 70°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi então filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi separado em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (1,8 mg, 2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,09 (2H, s), 526 (2H, s), 5,87 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,327,44 (5H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 1,6, 5,0 Hz), 8,13 (1H, s).

O material de partida, 1-(4-benziloxi-benzil)-4-tributilestananil-1*H*-pirazol, foi sintetizado como se segue.

[Método de Manufatura 31-1-1]

1-(4-Benziloxi-benzil)-4-bromo-1*H*-pirazol



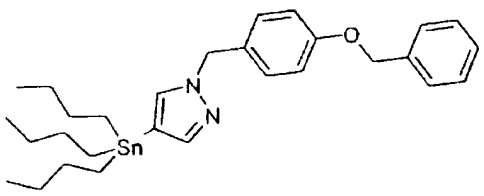
A uma solução de 2-bromopirazol (500 mg, 3,40 mmols) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (196 mg, 4,08 mmols, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O cloreto de

4-benziloxibenzila (791 mg, 3,40 mmols) foi então adicionado e agitado por 60 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (1,1 g, 94%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,04 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, s), 7,33-7,41 (5H, m), 7,47 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 31-1-2]

1-(4-Benzilóxi-benzil)-4-tributilestananil-1*H*-pirazol



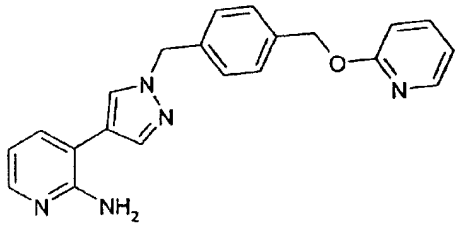
A uma solução de 1-(4-benzilóxi-benzil)-4-bromo-1*H*-pirazol (1,10 g, 3,20 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 31-1-1, em xileno (20 mL) foram adicionados o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (370 mg, 0,32 mmol) e o hexa-*n*-butil estanano (5,57 g, 9,60 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2 horas a 140°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi então filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi separado em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (141 mg, 8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,87 (9H, t, J = 7,2 Hz), 0,92-1,00 (6H, m), 1,26-1,35 (6H, m), 1,46-1,54 (6H, m), 5,05 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,93-6,95 (2H, m), 7,14-7,17 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,31-7,43 (5H, m), 7,46 (1H, s).

[Exemplo 32]

3-(1-(4-(Piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,94 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (48,7 mg, 1,22 mmol, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio. Após 40 minutos de agitação na temperatura ambiente, a 2-(4-clorometil-benziloxi)-piridina (228 mg, 0,98 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 30-1-1, foi adicionada e agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre

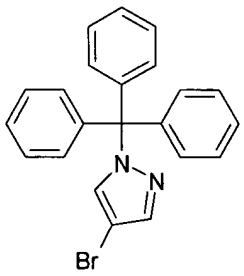
sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (307 mg, 92%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 5,35 (2H, s), 5,60 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,4 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,30-7,43 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 7,2 Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 8,15-8,17 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 0,8 Hz).

O material de partida, 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 32-1-1]

4-Bromo-1-tritil-1*H*-pirazol



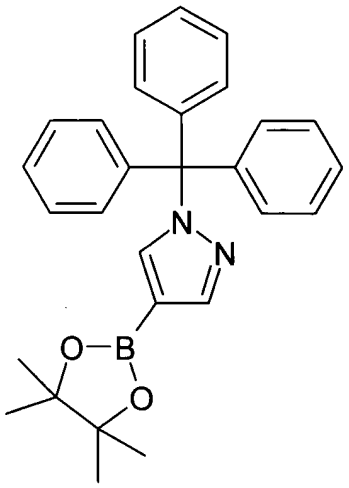
A uma solução de 4-bromopirazol (10,0 g, 68,0 mmols) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionada, gota a gota, a trietilamina (23,7 mL, 170 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. O cloreto de tritila (37,9 g, 136 mmols) foi adicionado à solução de reação sobre um banho de gelo (0°C), e agitado por 3 horas a 70°C. A água (400 mL) foi adicionada à solução de reação para precipitar os sólidos. Os sólidos precipitados foram filtrados e

secados sob uma pressão reduzida. Os sólidos foram então secados de modo azeotrópico com o tolueno, para obter o composto do título (22,9 g, 87%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,04-7,07 (6H, m), 7,35-7,38 (9H, m), 7,52 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 0,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 32-1-2]

4-(4,4,5,5-Tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol



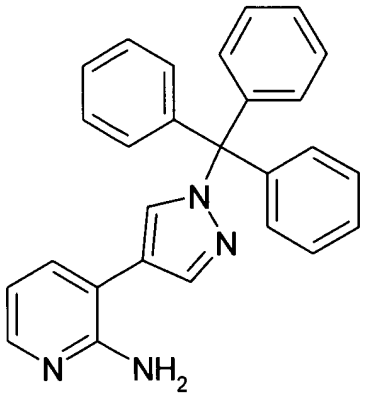
Uma mistura de 4-bromo-4-tritil-1*H*-pirazol (4,8 g, 12,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 32-1-1, bis(pinacolato)diborano (5,0 g, 19,7 mmols), acetato de potássio (3,62 g, 36,9 mmols), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaládio (II) (450 mg, 0,62 mmol) e sulfóxido de dimetila (50 mL) foi agitada sob atmosfera de argônio por 17 horas e 10 minutos, a 80°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (heptano : acetato de etila =

4 : 1). O heptano foi adicionado aos sólidos obtidos por concentração do eluato sob uma pressão reduzida, que foram então irradiados por onda ultra-sônica e filtrados para obter o composto do título (1,51 g, 28,0%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,30 (12H, s), 7,10-7,16 (6H, m), 7,26-7,31 (9H, m), 7,75 (1H, s), 7,94 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 32-1-3]

3-(1-Tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

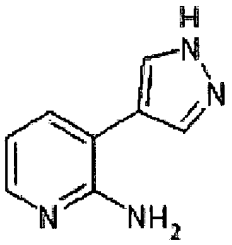


O 4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol (3,2 g, 7,33 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 32-1-2, a 3-bromo-piridina-2-ilamina (1,14 g, 6,60 mmols), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (424 mg, 0,37 mmol), o tolueno (40 mL), a solução aquosa a 2 M de carbonato de sódio (10 mL) e o etanol (20 mL) foram agitados por 1 hora a 95°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água uma vez, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1:2), para obter o composto do título (2,3 g, 78,0%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,52 (2H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 7,2, 4,8 Hz), 7,10-7,16 (6H, m), 7,28-7,38 (9H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,92 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 32-1-4]

3-(1*H*-Pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

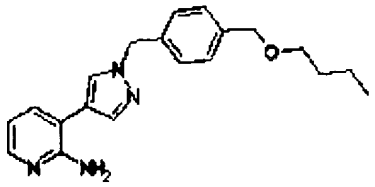


A 3-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (2,3 g, 5,71 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-3, o ácido clorídrico a 2 N (15 mL), o metanol (15 mL) e o tetraidrofurano (10 mL) foram agitados por 30 minutos, a 70°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à camada aquosa separada, que foi então extraída com acetato de etila, 6 vezes. As camadas de acetato de etila foram combinadas e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (acetato de etila, então acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (625 mg, 68,3%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,59 (2H, brs), 6,62 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,72-8,15 (2H, brs), 12,9 (1H, brs).

[Exemplo 33]

3-(1-(4-Butoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (6,8 mg, 0,19 mmol, 66% em óleo), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O 1-butoximetil-4-clorometil-benzeno (29 mg, 0,14 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 33-1-4, foi adicionado à mistura de reação, na temperatura ambiente, e agitado por 1,5 hora a 40°C. A mistura de reação foi esfriada e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (33 mg, 78%).

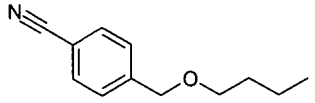
Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,44 (2H, m), 1,56-1,62 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,49 (2H, s), 4,61 (2H, brs), 5,34 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 5,0, 7,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 1,8, 7,3 Hz), 7,58 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1,8, 5,1 Hz).

O material de partida, 1-butoximetil-4-clorometil-

benzeno, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 33-1-1]

4-Butoximetil-benzonitrila

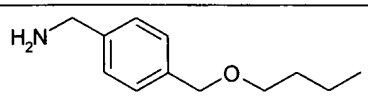


A uma mistura de hidreto de sódio (270 mg, 11 mmols, 66% em óleo) e tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado o *n*-butanol (1,1 mL, 12 mmols), a 0°C, que foi agitado por 45 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, e uma mistura de brometo de 4-cianobenzila (1,5 g, 7,4 mmols) e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada, gota a gota, naquela temperatura. A mistura de reação foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente, e a N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionada à mistura de reação e agitada por mais 4,5 horas na mesma temperatura. A mistura de reação foi separada em água e éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 6), para obter o composto do título (1,2 g, 84%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,46 (2H, m), 1,59-1,66 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,55 (2H, s), 7,43-7,46 (2H, m), 7,62-7,65 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 33-1-2]

4-Butoximetil-benzilamina

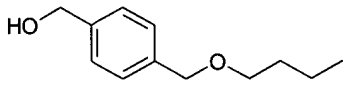


A uma mistura de hidreto de lítio alumínio (600 mg, 13 mmols, pureza: 80%) e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada uma mistura de 4-butoximetil-benzonitrila (600 mg, 3,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 33-1-1, e tetraidrofurano (10 mL) a 0°C, que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A solução aquosa a 28% de amônia foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (620 mg, 101%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,44 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,86 (2H, s), 4,49 (2H, s), 7,27-7,32 (4H, m).

[Exemplo de Manufatura 33-1-3]

(4-Butoximetil-fenil)-metanol



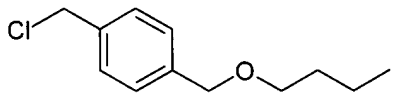
A uma mistura de 4-butoximetil-benzilamina (250 mg, 1,3 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 33-1-2, ácido acético (2 mL) e água (2 mL) foi adicionado o nitrito de sódio (1,1 g, 16 mmols), a 0°C, que foi agitada por 40 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O metanol (2 mL) e o carbonato de potássio (360 mg, 2,6 mmols) foram adicionados

ao resíduo, e a mistura de reação foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (200 mg, 78%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35-1,44 (2H, m), 1,57-1,64 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,50 (2H, s), 4,69 (2H, s), 7,34 (4H, s).

[Exemplo de Manufatura 33-1-4]

1-Butoximetil-4-clorometil-benzeno

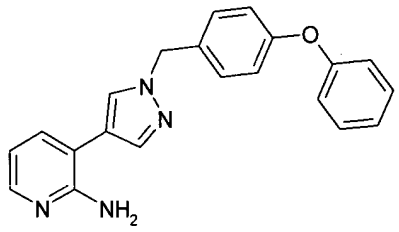


Uma mistura de (4-butoximetil-fenil)-metanol (190 mg, 0,98 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 33-1-3, trifenilfosfina (310 mg, 1,2 mmol) e tetracloreto de carbono (3 mL) foi agitada sob refluxo, por 7 horas. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 15), para obter o composto do título (180 mg, 86%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,57-1,64 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,50 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,32-7,38 (4H, m).

[Exemplo 34]

3-(1-(4-Fenóxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



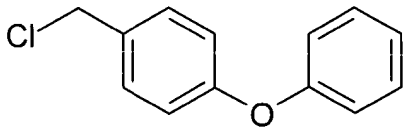
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (7,5 mg, 0,19 mmol, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O 1-clorometil-4-fenóxi-benzeno (32,8 mg, 0,15 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 34-1-1, foi então adicionado à mistura e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila somente), para obter o composto do título (41 mg, 86%, pureza: 90%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):5,33 (2H, s), 5,60 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,4 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,48-7,65 (5H, m), 7,77 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 1,2, 5,0 Hz), 8,18 (1H, s).

O material de partida, 1-clorometil-4-fenóxi-benzeno, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 34-1-1]

1-Clorometil-4-fenóxi-benzeno

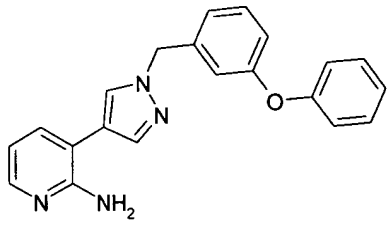


A uma solução de (4-fenóxi-fenil)-metanol (408 mg, 2,04 mmols) em tetracloreto de carbono (8,2 mL) foi adicionada a trifenilfosfina (642 mg, 2,45 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada sob refluxo por 7 horas e 40 minutos. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1), para obter o composto do título (409 mg, 92%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):4,76 (2H, s), 6,98-7,05 (4H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,39-7,46 (4H, m).

[Exemplo 35]

3-(1-(3-Fenóxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (7,5 mg, 0,19 mmol, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. O 1-

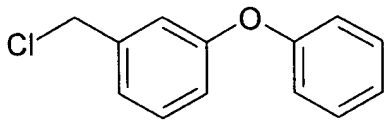
clorometil-3-fenoxibenzeno (32,8 mg, 0,15 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 35-1-1, foi então adicionado e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila somente), para obter o composto do título (20 mg, 47%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):5,35 (2H, s), 5,59 (2H, brs), 6,62 (1H, dd, J = 1,2, 7,4 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 6,99-7,06 (3H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,34-7,41 (3H, m), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 7,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 0,8 Hz).

O material de partida, 1-clorometil-3-fenóxi-benzeno, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 35-1-1]

1-Clorometil-3-fenóxi-benzeno



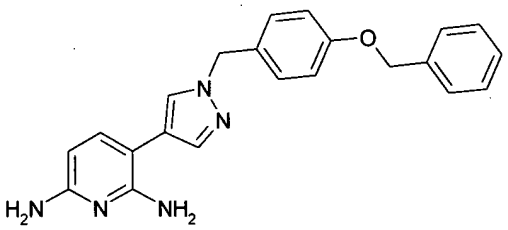
A uma solução de (3-fenóxi-fenil)-metanol (2,00 g, 10,0 mmols) em tetracloreto de carbono (40 mL) foi adicionada a trifenilfosfina (3,15 g, 12,0 mmols), na temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 5 horas e 40 minutos, sob

refluxo. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1), para obter o composto do título (2,05 g, 94%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):4,37 (2H, s), 6,94-6,97 (1H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,05-7,06 (1H, m), 7,13-7,20 (3H, m), 7,37-7,41 (2H, m).

[Exemplo 36]

3-(1-(4-Benziloxi-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina (25 mg, 0,14 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (8,6 mg, 0,22 mmol, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O cloreto de 4-benziloxibenzila (49,9 mg, 0,22 mmol) foi então adicionado e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de

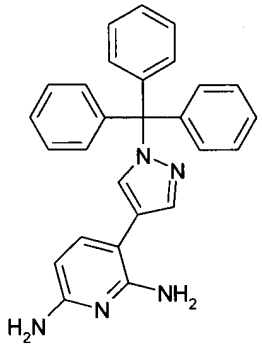
etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila somente), para obter o composto do título (24,0 mg, 45%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):5,06 (2H, brs), 5,09 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,43 (2H, brs), 5,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,36-7,44 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,2 Hz).

O material de partida, 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 36-1-1]

3-(1-Tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



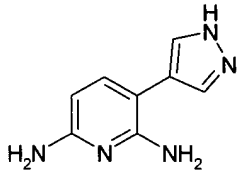
A uma solução de 3-iodo-piridin-2,6-diamina (3,3 g, 7,74 mmols, pureza: 70%), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-1, em tolueno (50 mL) foram adicionados o etanol (25 mL), a solução aquosa a 2 N de carbonato de sódio (12,5 mL), o 4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol (3,3 g, 7,56 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 32-1-2, e o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,02 g, 0,88 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2,5 horas a 95°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi então filtrada através de um recheio de

Celite, e o filtrado foi separado em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2, então 2 : 1, então 5 : 1), para obter o composto do título (2,4 g, 73%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,63 (2H, brs), 4,79 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,20 (6H, m), 7,29-7,32 (10H, m), 7,45 (1H, s), 7,77 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 36-1-2]

3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina

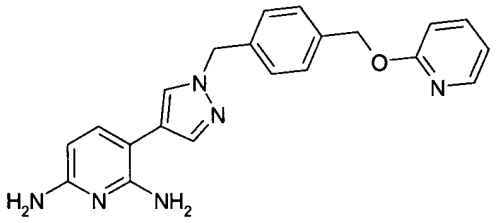


A uma solução de 3-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina (10,0 g, 25,7 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-1, em cloreto de metileno (14 mL) foi adicionado o ácido trifluoracético (7 mL), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitado por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila, então acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (600 mg, 60%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):5,04 (2H, brs), 5,41 (2H, brs), 5,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, brs), 7,78 (1H, brs), 12,8 (1H, brs).

[Exemplo 37]

3-(1-(4-(Piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



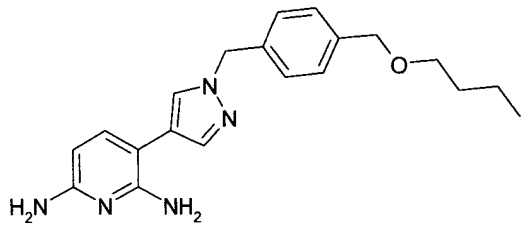
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina (25 mg, 0,14 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (8,6 mg, 0,22 mmol, 60% em óleo), sob uma atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C). Após 30 minutos de agitação na temperatura ambiente, a 2-(4-clorometil-benziloxi)-piridina (43,4 mg, 0,19 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 30-1-1, foi adicionada e agitada por 30 minutos, a 60°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila somente), para obter o composto do título (22,8 mg, 43%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):5,07 (2H, brs), 5,30 (2H, s), 5,32 (2H, s), 5,43 (2H, brs), 5,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84-6,86 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (2H, d,

J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, s), 7,69-7,73 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,15-8,17 (1H, m).

[Exemplo 38]

3-(1-(4-Butoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



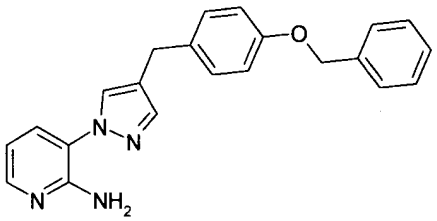
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina (20 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (5,9 mg, 0,15 mmol, 60% em óleo), sob uma atmosfera de nitrogênio, sobre um banho de gelo (0°C). Após 30 minutos de agitação na temperatura ambiente, o 1-butoximetil-4-clorometil-benzeno (26,7 mg, 0,13 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 33-1-4, foi adicionado e agitado por 30 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (29,0 mg, 72%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):0,864 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,30-1,35 (2H, m), 1,47-1,54 (2H, m), 3,40 (2H,

d, J = 6,4 Hz), 4,42 (2H, s), 5,07 (2H, brs), 5,29 (2H, s), 5,43 (2H, brs), 5,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,24-7,29 (4H, m), 7,58 (1H, s), 7,93 (1H, s).

[Exemplo 39]

3-(4-(4-Benziloxi-benzil)-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina



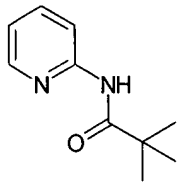
A uma mistura de 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina (34 mg, 0,14 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 39-1-4, (4-benziloxi-benzil)-tributil-estanano (84 mg, 0,17 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 39-2-1, e N-metilpirrolidinona (1,5 mL) foram adicionados a tri-*o*-tolilfosfina (17 mg, 0,057 mmol) e o acetato de paládio (II) (3,2 mg, 0,014 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5 horas a 120°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e filtrada após a adição de uma solução aquosa de fluoreto de potássio e o acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (2,6 mg, 4%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 357,18 (MH^+).

O material de partida, 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 39-1-1]

2,2-Dimetil-N-piridin-2-il-propionamida



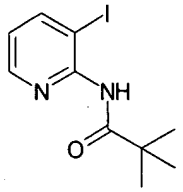
A uma solução de 2-aminopiridina (50,0 g, 531 mmols) em cloreto de metileno (500 ml) foram adicionados a trietilamina (81,4 mL, 584 mmols) e o cloreto de pivaloíla (71,9 mL, 584 mmols), a 0°C, que foi agitada por 4 horas e 30 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e cloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. A uma solução do resíduo resultante em metanol (300 mL) foi adicionado o carbonato de potássio (73,4 g, 531 mmols), a 0°C, que foi agitado por 90 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O heptano (300 mL) foi adicionado ao resíduo, e os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (80,2 g, 85%). O filtrado foi então concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano:acetato de etila = 2:1), para obter o composto do título (12,2 g, 13%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):1,22 (9H, s),

7,06-7,09 (1H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 8,01-8,03 (1H, m), 8,29-8,31 (1H, m), 9,71 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 39-1-2]

N-(3-Iodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

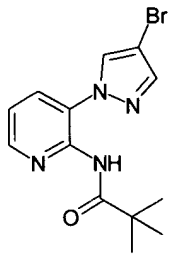


A uma mistura de 2,2-dimetil-N-piridin-2-il-propionamida (3,0 g, 17 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 39-1-1, N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (6,3 mL, 42 mmols) e tetraidrofurano (60 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,6 M em n-hexano, 30 mL, 47 mmols), a -78°C, que foi agitada durante a noite a 0°C. O iodo (6,8 g, 27 mmols) foi adicionado à mistura de reação, a -78°C, e agitado por 1,5 hora a 0°C. A água e a solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio foram adicionadas à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (2,9 g, 57%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (9H, s), 6,85 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,94 (1H, brs), 8,11 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 1,7, 4,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 39-1-3]

N-(3-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

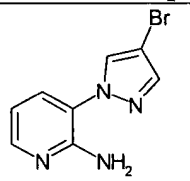


A uma mistura de N-(3-iodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (380 mg, 1,2 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 39-1-2, e tolueno (10 mL) foram adicionados o 4-bromopirazol (160 mg, 1,1 mmol), o iodeto de cobre (I) (11 mg, 0,056 mmol), a trans-1,2-cicloexanodiamina (26 mg, 0,22 mmol) e o carbonato de potássio (340 mg, 2,5 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada durante a noite, a 110°C. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (190 mg, 52%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,10 (9H, s), 7,45 (1H, dd, J = 4,8, 8,1 Hz), 7,84 (1H, s), 8,00 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 8,23 (1H, s), 8,47 (1H, dd, J = 1,7, 4,8 Hz), 9,83 (1H, brs).

[Exemplo de Manufatura 39-1-4]

3-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina



Uma mistura de N-(3-(4-bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (380 mg, 1,2 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 39-1-3, e solução aquosa a 2,5 N de ácido clorídrico (2 mL) foi agitada durante a noite, a 105°C.

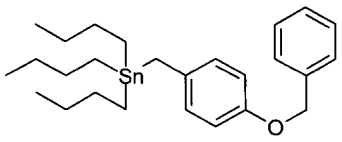
A mistura de reação foi esfriada para 0°C, e a solução a 5 N de hidróxido de sódio (1 mL) foi adicionada. Os sólidos resultantes foram filtrados para obter o composto do título (100 mg, 72%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm):6,34 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 7,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,90 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 1,7, 4,8 Hz), 8,45 (1H, s).

O material de partida, (4-benziloxi-benzil)-tributil-estanano, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 39-2-1]

(4-Benziloxi-benzil)-tributil-estanano



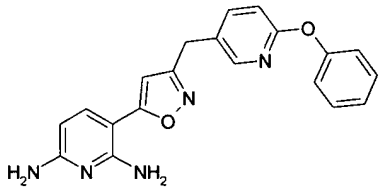
A uma mistura de diisopropilamina (1,1 mL, 7,7 mmols) e tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,6 M em *n*-hexano, 4,5 mL, 7,1 mmols), a -78°C, que foi agitada por 30 minutos nesta temperatura. O hidreto de tributilestanho (1,7 mL, 6,5 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação na mesma temperatura e então agitado por 30 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, e uma mistura de cloreto de 4-benziloxibenzila (1,5 g, 6,5 mmols) e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada, gota a gota, naquela temperatura. A mistura de reação foi gradualmente aquecida para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e *n*-heptano. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi

evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 30), para obter o composto do título (2,6 g, 83%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,77-0,81 (6H, m), 0,86 (9H, t, J = 7,3 Hz), 1,21-1,30 (6H, m), 1,38-1,46 (6H, m), 2,24 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 6,88-6,91 (2H, m), 7,29-7,44 (5H, m).

[Exemplo 40]

3-(3-(6-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



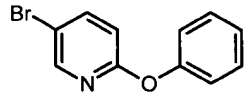
A uma solução de cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (59,1 mg, 225 µmols), descrito no Exemplo de Manufatura 40-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (20,0 mg, 150 µmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (1,3 mL) foi adicionada a trietilamina (41,8 µL, 300 µmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 65 minutos a 50°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (52 mg, 97%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,93 (2H, s), 5,79 (2H, s), 5,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,10 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O material de partida, cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 40-1-1]

5-Bromo-2-fenóxi-piridina



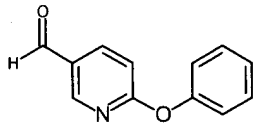
A uma solução de fenol (1,97 g, 20,9 mmols) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,00 g, 20,9 mmols), a 0°C, que foi agitada por 5 minutos a 0°C. A 2,5-dibromopiridina (4,50 g, 19,0 mmols) foi então adicionada a esta solução de reação, a 0°C, e agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi então agitada por mais 3 horas a 120°C. Após deixar na temperatura ambiente, a solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 6 : 1), para obter o composto do título (3,85 g, 81%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,02 (1H, dd,

J = 0,55, 8,8 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 8,04 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 0,55, 2,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 40-1-2]

6-Fenóxi-piridina-3-carbaldeído

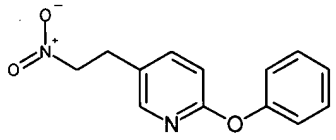


A uma solução de 5-bromo-2-fenóxi-piridina (3,85 g, 15,4 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 40-1-1, em tetraidrofurano (60 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (10,6 mL, solução a 1,60 M em hexano, 16,9 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 35 minutos, a -78°C. A N,N-dimetilformamida (1,55 mL, 20,0 mmols) foi então adicionada a esta solução de reação, a -78°C, que foi agitada por mais 10 minutos na temperatura ambiente. Após deixar na temperatura ambiente, a solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 5 : 1), para obter o composto do título (1,12 g, 37%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,99 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura]

5-(2-Nitro-etil)-2-fenóxi-piridina



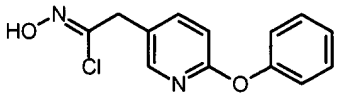
A uma solução de 6-fenóxi-piridina-3-carbaldeído (1,12 g, 5,62 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 40-1-2, em ácido acético (10 mL), foram adicionados o nitrometano (1,52 mL, 28,1 mmols) e o acetato de amônio (866 mg, 11,2 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas a 100°C. Após ser esfriada para a temperatura ambiente, a solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (17 mL) e ácido acético (3 mL). O boroidreto de sódio (336 mg, 8,43 mmols) foi adicionado a esta solução, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada por adição de hidrogenocarbonato de sódio, água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (753 mg, 55%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,28 (2H, t, J

= 7,1 Hz), 4,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, ddd, J = 0,37, 2,6, 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 40-1-4]

Cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla

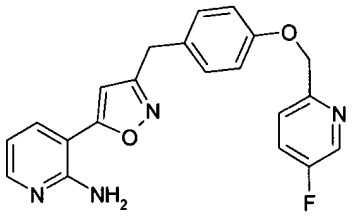


A uma solução de 5-(2-nitro-etil)-2-fenóxi-piridina (753 mg, 3,08 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 40-1-3, em metanol (10 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (234 mg, 6,16 mmols), que foi agitada por 90 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi suspenso em uma solução de mistura de tetraidrofurano (10 mL) e cloreto de metileno (10 mL). O cloreto de titânio (IV) (745 μL, 6,87 mmols) foi adicionado à suspensão, sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, e agitado por 140 minutos a 0°C. A solução de reação foi separada em água e acetato de etila, a 0°C. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (785 mg, 97%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,81 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 0,73, 8,4 Hz), 7,09-7,12 (2H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 0,55, 2,6 Hz), 11,8 (1H, s).

[Exemplo 41]

3-(3-(4-(5-Flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



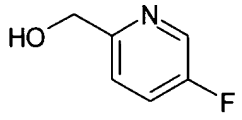
O tetraidrofurano (10 mL) e a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (448 μL, 2,24 mmols) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (600 mg, 2,24 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi irradiado por onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida, para obter um sólido branco. A 2-clorometil-5-flúor-piridina (359 mg, 2,46 mols), descrita no Exemplo de Manufatura 41-2, e a N,N-dimetilformamida (10 mL) foram adicionadas ao sólido branco resultante e agitadas por 1 hora a 60°C. Após ser esfriada para a temperatura ambiente, a solução de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (650 mg, 77%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 4,8, 8,8 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 2,8, 8,8, 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,2 Hz).

A 2-clorometil-5-flúor-piridina foi sintetizada como se segue.

[Exemplo de Manufatura 41-1-1]

(5-Flúor-piridin-2-il)-metanol



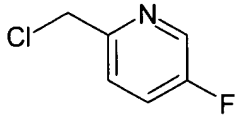
A uma solução de 2-bromo-5-fluorpiridina (3,67 g, 20,8 mmols) em tolueno (100 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (15,6 mL, solução a 1,6 M em hexano, 25,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 30 minutos. A N,N-dimetilformamida (8,05 mL, 104,0 mmols) foi adicionada, gota a gota, a esta solução, a -78°C, e agitada por 20 minutos a 0°C. Esta solução de reação foi vigorosamente agitada após a adição de água e tetraidrofurano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O boroidreto de sódio (1,58 g, 41,8 mmols) foi adicionado ao filtrado, a 0°C, e agitado por 1 hora na temperatura ambiente. Esta solução de reação foi separada por adição de água e tetraidrofurano. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (hexano : éter dietílico = 1 : 2), para obter o composto do título (945 mg, 36%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,75 (2H, s),

7,29 (1H, dd, J = 4,4, 8,8 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 2,8, 8,4, 8,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 41-1-2]

2-Clorometil-5-flúor-piridina

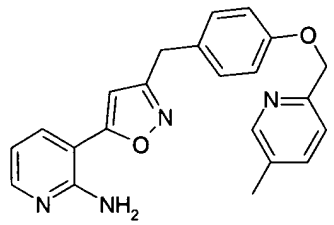


A uma solução de (5-flúor-piridin-2-il)-metanol (945 mg, 7,43 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 41-1-1, em cloreto de metileno (70 mL) foi adicionado, gota a gota, o cloreto de tionila (813 μL, 11,1 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitado por 30 minutos. Esta solução de reação foi separada por adição de água, hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (hexano : éter dietílico = 1 : 1), para obter o composto do título (761,1 mg, 70%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,67 (2H, s), 7,26-7,51 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 42]

3-(3-(4-(5-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



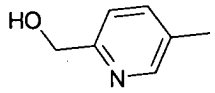
O 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,19 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e a 2-clorometil-5-metil-piridina (32 mg, 0,23 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 42-1-2, foram usados para obter o composto do título (23 mg, 33%) de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 10.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 6,79 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,6, 8,0Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,6, 4,8Hz), 8,40 (1H, s).

O material de partida, 2-clorometil-5-metil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 42-1-1]

(5-Metil-piridin-2-il)-metanol

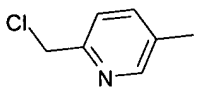


O composto do título (1,1 g) foi obtido de acordo com o método descrito no Exemplo de Manufatura 11-1-1, através do Exemplo de Manufatura 11-1-3.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,31 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,59 (1H, dd, J = 1,6, 8,0Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 42-1-2]

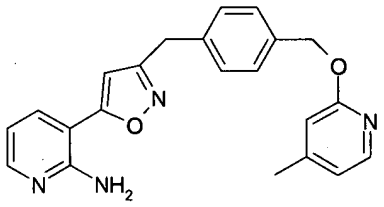
2-Clorometil-5-metil-piridina



Uma solução mista de (5-metil-piridina-2-il)-metanol (500 mg, 4,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 11-1-1, cloreto de tionila (0,59 mL, 8,1 mmols) e cloreto de metileno (10 mL) foi agitada por 5 minutos, sob refluxo. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi separado em éter dietílico e solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada e passada através de um filtro de vidro revestido com sílica gel (eluído com acetato de etila). O eluato foi concentrado para obter o composto do título (440 mg, 76%) como um produto bruto. O composto resultante foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 43]

3-(3-(4-(4-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução em tetraidrofurano (7,00 mL) de cloreto de (4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (270 mg, 0,930 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 43-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, foi adicionada a trietilamina (189 μL, 1,36 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com

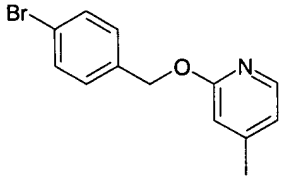
acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (28,9 mg, 20,6%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,68-6,70 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,81-6,82 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,86-7,88 (1H, m), 8,00-8,02 (1H, m), 8,08-8,09 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 43-1-1]

2-(4-Bromo-benziloxi)-4-metil-piridina



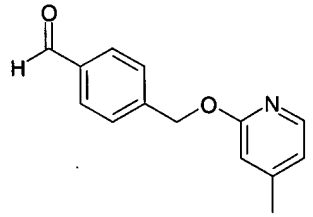
A uma mistura de álcool 4-bromobenzílico (4,54 g, 24,3 mmols) e N,N-dimetilformamida (50,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,00 g, 25,0 mmols, 60% em óleo), a 0°C, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 50 minutos na temperatura ambiente. A 2-flúor-4-metilpiridina (1,80 g, 16,2 mmols) foi então adicionada a ela, a 0°C, e agitada por 2 horas e 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que

foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e filtrada. O filtrado foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 15), para obter o composto do título (2,65 g, 58,8%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 5,31 (2H, s), 6,60-6,61 (1H, m), 6,69 -6,71 (1H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 8,00-8,01 (1H, m).

Exemplo de Manufatura 43-1-2]

4-(4-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído



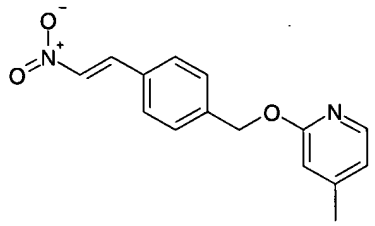
A uma solução em tetraidrofurano (150 mL) de 2-(4-bromo-benziloxi)-4-metil-piridina (5,70 g, 20,5 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 43-1-1, foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,67 M em *n*-hexano, 9,21 mL, 24,6 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (3,16 mL, 41,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a ela e agitada por 10 minutos a -78°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada, e a solução foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel

(acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (2,58 g, 55,4%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,66-6,67 (1H, m), 6,72-6,74 (1H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,85-7,88 (2H, m), 8,00-8,01 (1H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 43-1-3]

4-Metil-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina



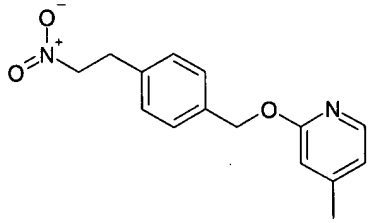
A uma solução de 4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (2,60 g, 11,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 43-1-2, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (3,50 g, 57,3 mmols) e o acetato de amônio (1,76 g, 22,9 mmols), na temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 4 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (3,40 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,75 (1H, m), 6,84-6,85 (1H, m), 7,50-7,53 (2H, m), 7,85-7,87 (2H, m), 8,00-8,02 (1H, m), 8,13 (1H, d,

J = 13,6Hz), 8,23 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 43-1-4]

4-Metil-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi) piridina

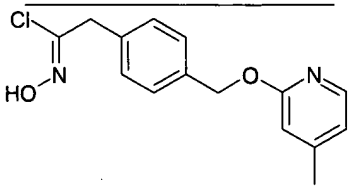


A uma solução de 4-metil-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (3,10 g, 11,5 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 43-1-3, e ácido acético (3,10 mL), em sulfóxido de dimetila (50 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (733 mg, 18,4 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob uma atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos. A água foi então adicionada, gota a gota, à solução de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5 → 1 : 2) para obter o composto do título (1,10 g, 35,1%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 3,22 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,29 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 5,2Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,0Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,2Hz).

[Exemplo de Manufatura 43-1-5]

Cloreto de (4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla



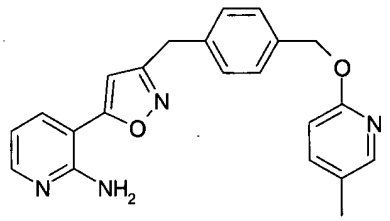
A uma solução de 4-metil-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)piridina (500 mg, 1,84 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 43-1-4, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (140 mg, 3,68 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (10,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (5,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (667 μL, 6,07 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e agitado por 45 minutos a 0°C, e então por 60 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (409 mg, 76,5%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,82-6,84 (1H, m),

7,24-7,28 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 8,01-8,03 (1H, m), 11,73 (1H, s).

[Exemplo 44]

3-(3-(4-(5-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(5-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (246 mg, 0,846 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 44-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (7,00 mL), foi adicionada a trietilamina (189 μL, 1,36 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (21,3 mg, 16,9%).

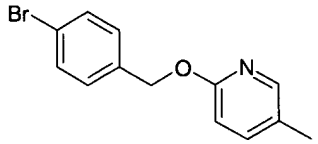
Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,20 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,68-6,71 (1H, m), 6,75-6,77 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,32 (2H, d, J =

8,0Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,52-7,55 (1H, m), 7,85-7,88 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,08-8,09 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(5-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 44-1-1]

2-(4-Bromo-benziloxi)-5-metil-piridina

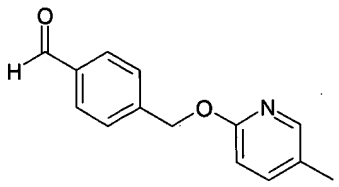


A uma solução de álcool 4-bromobenzílico (4,54 g, 24,3 mmols) em N,N-dimetilformamida (50,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,00 g, 25,0 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A 2-flúor-5-metilpiridina (1,80 g, 16,2 mmols) foi então adicionada a 0°C, e agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 15), para obter o composto do título (2,67 g, 59,3%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,70-6,72 (1H, m), 7,31 -7,33 (2H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,95-7,96 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 44-1-2]

4-(5-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído

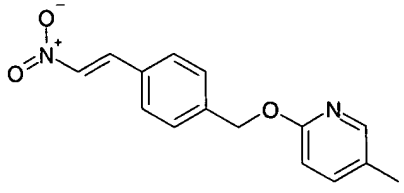


A uma solução de 2-(4-bromo-benziloxi)-5-metil-piridina (5,40 g, 19,4 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 44-1-1, em tetraidrofurano (150 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,67 M em n-hexano, 8,73 mL, 23,3 mmols), sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos, a -78°C. A N,N-dimetilformamida (2,99 mL, 38,8 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a ela, que foi agitada por 10 minutos a -78°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 6 → 1 : 4), para obter o composto do título (2,93 g, 66,5%).

Espectro de RMN-H (CDCl3) δ (ppm): 2,21 (3H, s),5,41 (2H, s), 6,72-6,74 (1H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,83-7,85 (2H, m), 7,92-7,93 (1H, m), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 44-1-3]

5-Metil-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina

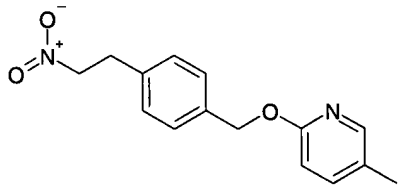


A uma solução de 4-(5-metil-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (2,93 g, 12,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 44-1-2, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (3,94 g, 64,5 mmols) e o acetato de amônio (1,99 g, 25,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2,5 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,50 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,21 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,82-6,84 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,55-7,58 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,96-7,97 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 13,6Hz), 8,22 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 44-1-4]

<u>5-Metil-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)piridina</u>



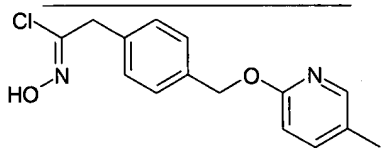
A uma solução de 5-metil-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (3,50 g, 12,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 44-1-3, e ácido acético (3,50 mL), em sulfóxido de dimetila (40,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (822 mg, 20,6 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de

nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (1,91 g, 54,3%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,20 (3H, s), 3,22 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,27 (2H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,52-7,55 (1H, m), 7,97-7,98 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 44-1-5]

Cloreto de (4-(5-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla



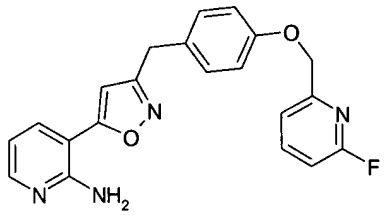
A uma solução de 5-metil-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)piridina (700 mg, 2,57 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 44-1-4, em metanol (30 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (195 mg, 5,14 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (904 µL,

8,22 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e então agitado por 45 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (569 mg, 76,1%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,02 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,53-7,55 (1H, m), 7,97-7,98 (1H, m), 11,74 (1H, s).

[Exemplo 45]

3-(3-(4-(6-Flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (36,0 µL, 0,18 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (48,2 mg, 0,18 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A mistura de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido branco. Este sólido e a 2-clorometil-6-flúor-piridina (63,2

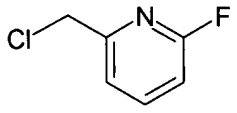
mg, 0,43 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 45-1-1, foram adicionados à N,N-dimetilformamida (3 mL), que foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. Esta camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (47,9 mg, 59%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,12 (2H, s), 5,40 (2H, br s), 6,24 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 4,8, 7,6Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,8, 8,4Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,40-7,42 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,6, 7,6Hz), 7,81 (1H, q, J = 8,0Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,6, 4,8Hz)

O material de partida, 2-clorometil-6-flúor-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 45-1-1]

2-Clorometil-6-flúor-piridina



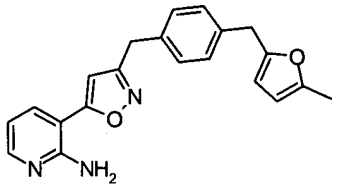
Uma mistura de 2-flúor-6-metilpiridina (420 mg, 3,78 mmols), N-clorossuccimida (757 mg, 5,67 mmols), peróxido de benzoíla a 75% (24,4 mg, 0,08 mmol), ácido acético (13 µL, 0,23 mmol) e acetonitrila (7 mL) foi agitada por 3 horas e 30 minutos, a 85°C. A mistura de reação foi esfriada, a água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de

etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (370,7 mg, 67%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,75 (2H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 8,02-8,08 (1H, m).

[Exemplo 46]

3-(3-(4-(5-Metil-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (11 mg, 0,043 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2-ilamina (4,0 mg, 0,032 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (9,4 μL, 0,068 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 45°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 3), para

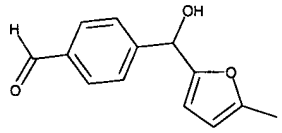
obter o composto do título (5,1 mg, 41%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,03 (2H, s), 5,53 (2H, br s), 5,85 (1H, d, J = 2,9Hz), 5,87 (1H, d, J = 2,9Hz), 6,26 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J = 5,0, 7,6Hz), 7,21 (4H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,7Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1,8, 4,9Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 46-1-1]

4-(Hidróxi-(5-metil-furan-2-il)-metil)-benzaldeído



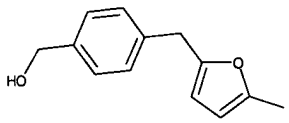
A uma mistura de 4-bromobenzaldeído dimetil acetal (2,0 mL, 12 mmols) e éter dietílico (30 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,6 M em n-hexano, 9,0 mL, 14 mmols), a -78°C, que foi agitada por 20 minutos na mesma temperatura. O 5-metilfurfural (1,3 mL, 13 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação naquela temperatura, e agitado por 50 minutos a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados para extrair a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2), para obter o composto do título (320 mg, 12%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 5,86 (1H, s), 5,90-5,91 (1H, m), 5,98 (1H, d, J = 3,1Hz),

7,63 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,9Hz), 10,03 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 46-1-2]

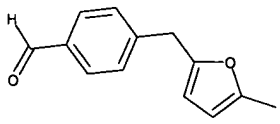
(4-(5-Metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-metanol



A uma mistura de hidreto de lítio alumínio (230 mg, 4,9 mmols) e tetraidrofurano (15 mL) foi adicionado o cloreto de alumínio (830 mg, 6,2 mmols), a 0°C, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Uma mistura de 4-(hidróxi-(5-metil-furan-2-il)-metil)-benzaldeído (320 mg, 1,5 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-1, e tetraidrofurano (5 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C, e agitada por 2 horas naquela temperatura. Uma solução aquosa a 28% de amônia foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação na mesma temperatura para finalizar o reagente em excesso. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e filtrada por sendo passada através de um recheio de Celite. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (330 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 46-1-3]

4-(5-Metil-furan-2-ilmetil)-benzaldeído



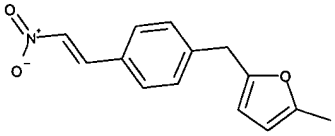
A uma mistura de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-

fenil)-metanol (350 mg, 1,7 mmol), obtido no Exemplo de Manufatura 46-1-2, e diclorometano (10 mL) foi adicionado o dióxido de manganês (3,5 g, 4,7 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1:6), para obter o composto do título (100 mg, 29%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,876-5,883 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 3,1Hz), 7,39-7,41 (2H, m), 7,81-7,83 (2H, m), 9,99 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 46-1-4]

2-Metil-5-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzil)-furano

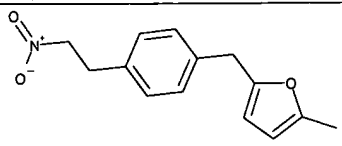


A uma mistura de 4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-benzaldeído (96 mg, 0,48 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-3, e ácido acético (1 mL) foram adicionados o nitrometano (190 µL, 3,6 mmols) e o acetato de amônio (110 mg, 1,4 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e extraída por adição de água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (120 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação

adicional.

[Exemplo de Manufatura 46-1-5]

2-Metil-5-(4-(2-nitro-etil)-benzil)-furano

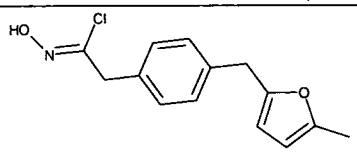


A uma mistura de 2-metil-5-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzil)-furano (120 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-4, ácido acético (0,2 mL) e sulfóxido de dimetila (3,4 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (29 mg, 0,77 mmol), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (90 mg, 77%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,30 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,89 (2H, s), 4,59 (2H, t, J = 7,4Hz), 5,85-5,87 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz).

[Exemplo de Manufatura 46-1-6]

Cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla



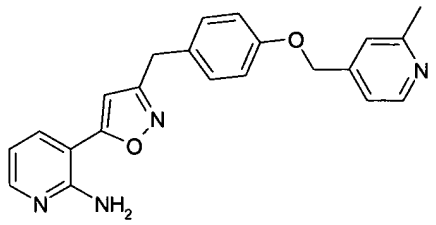
A uma mistura de 2-metil-5-(4-(2-nitro-etil)-

benzil)-furano (87 mg, 0,36 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-5, e metanol (2 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (27 mg, 0,71 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 15 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida. O cloreto de titânio (IV) (86 μL, 0,78 mmol) foi adicionado a -78°C a uma mistura do resíduo resultante, cloreto de metileno (2 mL) e tetraidrofurano (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, a água (5 mL) foi adicionada, e a temperatura foi gradualmente elevada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída por adição de acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água até que o pH se tornasse aproximadamente 5. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após isso, a camada orgânica foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (79 mg, 84%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,90 (2H, s), 5,85-5,87 (2H, m), 7,20 (4H, s).

[Exemplo 47]

3-(3-(4-(2-Metil-piridin-4-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O (2-metil-piridin-4-il)-metanol (40 mg, 0,33

mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 47-1-1, o cloreto de tionila (0,047 ml, 0,65 mmol) e o cloreto de metileno (4,0 ml) foram agitados por 5 minutos, a 60°C. A solução de bicarbonato de sódio e o acetato de etila foram adicionados para separar a solução de reação, e a camada de acetato de etila foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter a 4-clorometil-2-metil-piridina como um produto bruto.

O hidróxido de sódio a 2 N (0,16 ml, 0,32 mmol) e o metanol (1,0 ml) foram adicionados para dissolver o 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (87 mg, 0,33 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, e o metanol foi evaporado sob uma pressão reduzida. Uma solução da 4-clorometil-2-metil-piridina antes mencionada em dimetilformamida (1 ml) foi adicionada ao resíduo e agitada por 10 minutos a 60°C. A água e o acetato de etila foram adicionados para separar a solução de reação, a camada de acetato de etila resultante foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 3) para obter o composto do título (47 mg, 39%).

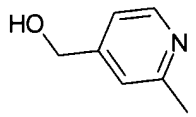
Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,68 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 6,79 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,20 (1H, d, J = 5,2Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,29 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,2Hz).

O material de partida, (2-metil-piridin-4-il)-

metanol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 47-1-1]

(2-Metil-piridin-4-il)-metanol

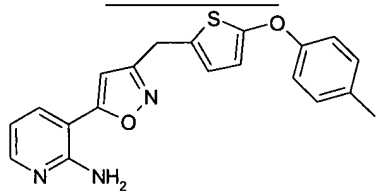


O composto do título (200 mg) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 11-1-1, através do Exemplo de Manufatura 11-1-3.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,37 (1H, t, J = 5,2Hz), 7,11 (1H, d, J = 5,2Hz), 7,18 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,2Hz).

[Exemplo 48]

3-(3-(5-*p*-Tolilóxi-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (5-*p*-tolilóxi-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (191 mg, 0,678 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 48-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (7,00 mL), foi adicionada a trietilamina (189 µL, 1,36 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi

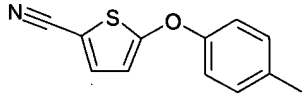
evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (2,03 mg, 1,65%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 4,14 (2H, s), 5,54 (2H, brs), 6,34-6,36 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,62-6,63 (1H, m), 6,73-6,77 (1H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,76-7,78 (1H, m), 8,14-8,15 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (5-*p*-tolilóxi-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 48-1-1]

5-*p*-Tolilóxi-tiofeno-2-carbonitrila



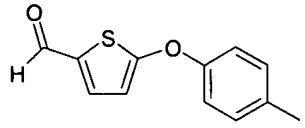
A uma solução de 5-nitro-2-tiofenocarbonitrila (6,30 g, 40,9 mmols) em sulfóxido de dimetila (100 mL) foram adicionados o *p*-cresol (8,85 g, 81,8 mmol) e o carbonato de potássio (11,3 g, 81,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 5 horas a 60°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e extraída com acetato de etila após a adição de água. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 2 : 1), para obter o composto do título (6,95 g, 78,9%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 6,38-6,39 (1H, m), 7,03-7,05 (2H, m), 7,18 -7,20 (2H, m),

7,33-7,35 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 48-1-2]

5-*p*-Tolilóxi-tiofeno-2-carbaldeído

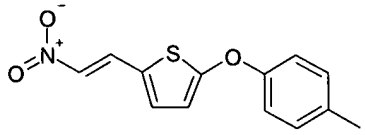


A uma solução de 5-*p*-tolilóxi-tiofeno-2-carbonitrila (2,00 g, 9,29 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 48-1-1, em tetraidrofurano (70,0 mL), foi adicionado, gota a gota, o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 0,97 M em *n*-hexano, 23,9 mL, 23,2 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob uma atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila após a adição de água. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (958 mg, 47,2%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,36 (3H, s),6,47 (1H, d, J = 4,0Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,51 (1H, d, J = 4,0Hz), 9,69 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 48-1-3]

2-((*E*)-2-Nitro-vinil)-5-*p*-tolilóxi-tiofeno



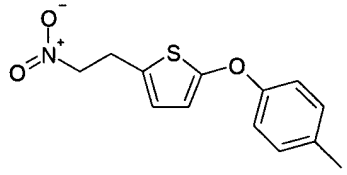
A uma solução de 5-*p*-tolilóxi-tiofeno-2-carbaldeído (2,30 g, 10,5 mmols), descrito no Exemplo de

Manufatura 48-1-2, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (3,20 g, 52,5 mmols) e o acetato de amônio (1,62 g, 21,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2,5 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (2,50 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 6,70 (1H, d, J = 4,0Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,65 (1H, d, J = 4,0Hz), 7,78 (1H, d, J = 12,8Hz), 8,26 (1H, d, J = 12,8Hz).

[Exemplo de Manufatura 48-1-4]

2-(2-Nitro-etil)-5-*p*-tolilóxi-tiofeno



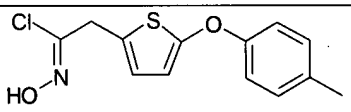
A uma solução de 2-((E)-2-nitro-vinil)-5-*p*-tolilóxi-tiofeno (2,50 g, 9,57 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 48-1-3, e ácido acético (2,50 mL), em sulfóxido de dimetila (30,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (610 mg, 20,6 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na

temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (1,20 g, 47,6%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 6,4Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,45-6,46 (1H, m), 6,67-6,69 (1H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 48-1-5]

Cloreto de (5-*p*-tolilóxi-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla



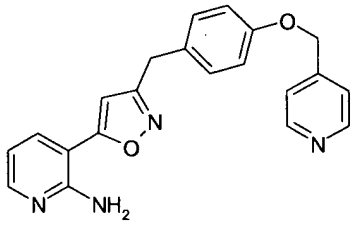
A uma solução de 2-(2-nitro-etil)-5-*p*-tolilóxi-tiofeno (500 mg, 1,90 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 48-1-4, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (144 mg, 3,80 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação, sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 ml) e o tetraidrofurano anidro (10,0 ml) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (668 µL, 6,08 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 45 minutos na temperatura ambiente. A

água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (530 mg, 99,0%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 3,6Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,6Hz), 7,00-7,01 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 11,81 (1H, s).

[Exemplo 49]

3-(3-(4-(Piridin-4-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



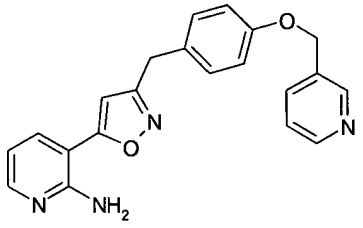
O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (22,4 µL, 0,11 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridina-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido branco. O sólido resultante foi suspenso em N, N-dimetilformamida (1 mL). Neste meio tempo, o THF (390 µL) e a solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (390 µL, 0,39

mmol) foram adicionados ao cloridrato de 4-(clorometil)piridina (50 mg, 0,39 mmol) e então a camada orgânica foi separada para obter uma solução de 4-(clorometil)piridina em tetraidrofurano. Uma parte desta solução em tetraidrofurano (224 μL) foi adicionada à suspensão de N,N-dimetilformamida preparada acima, e agitada por 45 minutos a 60°C. Esta mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (36 mg, 88%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,68-6,72 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 7,6Hz), 8,09 (1H, dd, J = 1,6, 4,8Hz), 8,57 (2H, dd, J = 1,6, 4,4Hz).

[Exemplo 50]

3-(3-(4-(Piridin-3-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



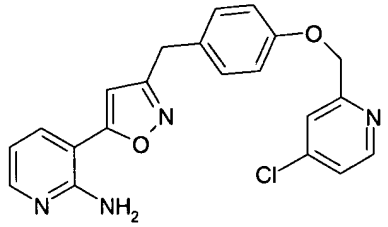
O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol) foram

adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido branco. Este sólido foi suspenso em N,N-dimetilformamida (1 mL). Neste meio tempo, o THF (390 μL) e uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (390 μL, 0,39 mmol) foram adicionados ao cloridrato de 3-(clorometil)piridina (50 mg, 0,39 mmol), e então a camada orgânica foi separada para obter uma solução de 3-(clorometil)piridina em tetraidrofurano. Uma parte desta solução em tetraidrofurano (224 μL) foi adicionada à suspensão de N,N-dimetilformamida preparada acima, e agitada por 45 minutos a 60°C. Esta mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (40,0 mg, 100%).

Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,67-6,74 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,40-7,46 (1H, m), 7,85-7,89 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 4,8Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,8Hz), 8,65-8,68 (1H, m).

[Exemplo 51]

3-(3-(4-(4-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O tetraidrofurano (3 mL) e a solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridina-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido branco. Uma solução de 4-cloro-2-clorometil-piridina (36,3 mg, 0,22 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 51-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (36,6 mg, 83%).

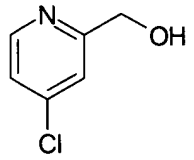
Espectro de RMN-H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz),

6,79 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,0, 5,2Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,2Hz).

O material de partida, 4-cloro-2-clorometil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 51-1-1]

(4-Cloro-piridin-2-il)-metanol



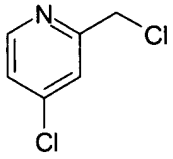
A uma mistura de 4-cloro-2-picolina (1,0 g, 7,84 mmols) e diclorometano (20 mL) foi adicionado o ácido *m*-cloroperbenzóico (3,5 g, 13,2 mmols) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A água e o hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados à reação, seguidos por extração com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O anidrido acético (20 mL) foi adicionado ao resíduo obtido por concentração do filtrado sob uma pressão reduzida, e este foi agitado por 1 hora a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. Uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (1,57 mL, 7,87 mmols) foi adicionada a uma mistura do resíduo resultante e metanol (20 mL) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica

foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 6 : 1), para obter o composto do título (200 mg, 18%).

Espectro de RMN-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,76 (2H, s), 7,23-7,25 (1H, m), 7,32-7,33 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 51-1-2]

4-Cloro-2-clorometil-piridina



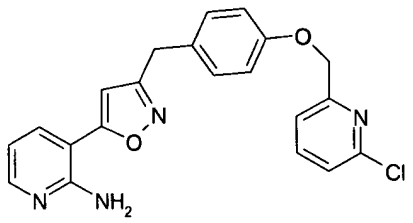
A uma mistura de (4-cloro-piridin-2-il)-metanol (146,8 mg, 1,0 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 51-1-1, e tolueno (3 mL) foi adicionado o cloreto de tionila (112 μL, 1,53 mmol) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 1 hora e 15 minutos, na temperatura ambiente. A solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (97 mg, 59%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,65 (2H, s),

7,26-7,28 (1H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 5,6Hz).

[Exemplo 52]

3-(3-(4-(6-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



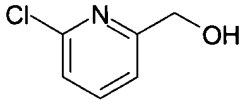
O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido branco. Uma solução de 2-cloro-6-clorometil-piridina (36,3 mg, 0,22 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 52-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (39,5 mg, 90%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 6,79 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,85-7,92 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz).

O material de partida, 2-cloro-6-clorometil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 52-1-1]

(6-Cloro-piridin-2-il)-metanol



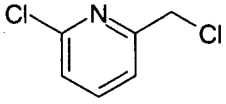
A uma mistura de 2-cloro-6-metilpiridina (1,0 g, 7,84 mmols) e diclorometano (20 mL) foi adicionado o ácido *m*-cloroperbenzóico (3,5 g, 13,2 mmols) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 1,5 hora a 40°C. A água e o hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados à mistura de reação, que foi então extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O anidrido acético (20 mL) foi adicionado ao resíduo resultante e agitado por 1 hora a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. Uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (4 mL, 20,1 mmols) foi adicionada à mistura do resíduo resultante e metanol (20 mL) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 30 minutos. A água foi adicionada a esta mistura, que foi então extraída com

acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (200 mg, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,08 (1H, brs), 4,75 (2H, d, J = 5,2Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,64-7,69 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 52-1-2]

2-Cloro-6-clorometil-piridina



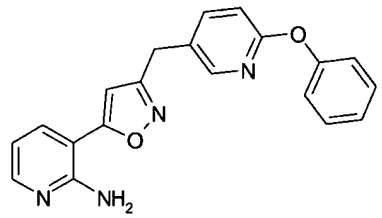
A uma mistura de (6-cloro-piridina-2-il)-metanol (200 mg, 1,39 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 52-1-1, e tolueno (3 mL) foi adicionado o cloreto de tionila (152 µL, 2,09 mmols) sobre um banho de gelo, que foi agitada por 2 horas, na temperatura ambiente. A solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (163,2 mg, 73%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,64 (2H, s),

7,29 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,6, 8,0Hz).

[Exemplo 53]

3-(3-(6-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



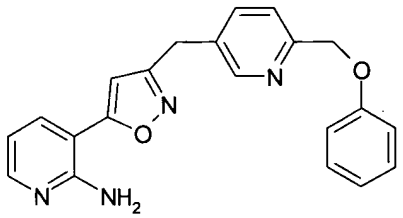
A uma solução de cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (100 mg, 0,381 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 40-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,25 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (2 mL), foi adicionada a trietilamina (71 μL, 0,51 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (27 mg, 31%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):4,02 (2H, s), 6,26 (2H, s), 6,68 (1H, dd, J = 4,8, 7,7Hz), 6,83 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,5Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,39 (2H, t, J = 7,5Hz), 7,79 (1H, dd, J =

2,4, 8,6Hz), 7,85 (1H, dd, J = 1,8, 7,7Hz), 8,07 (1H, dd, J = 1,8, 4,8Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2Hz).

[Exemplo 54]

3-(3-(6-Fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



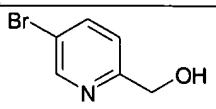
A uma solução de cloreto de (6-fenoximetil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (80,0 mg, 0,289 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-6, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (20,0 mg, 0,169 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3,00 mL), foi adicionada a trietilamina (70,7 μL, 0,507 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4.5 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (4,00 mg, 6,60%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,69-6,72 (1H, m), 6,87 (1H, s), 6,92-7,02 (3H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,48-7,50 (1H, m), 7,78-7,79 (1H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 8,09-8,10 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (6-fenoximetil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 54-1-1]

(5-Bromo-piridin-2-il)-metanol

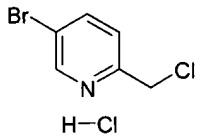


A uma solução de 2,5-dibromopiridina (10,0 g, 42,2 mmols) em tolueno (300 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 18,2 mL, 46,4 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2 horas a -78°C. A N,N-dimetilformamida (3,7 g, 50,6 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a ela e agitada por 10 minutos a -78°C. O boroidreto de sódio (3,20 g, 84,4 mmols) e o metanol (20,0 mL) foram então adicionados e agitados por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1 → 2 : 1), para obter o composto do título (4,70 g, 59,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,54 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 8,03-8,05 (1H, m), 8,59-8,60 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 54-1-2]

Cloridrato de 5-bromo-2-clorometil-piridina

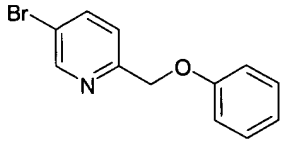


A uma solução de (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (4,70 g, 25,0 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-1, em tolueno (20,0 mL), foi adicionado, gota a gota, o cloreto de tionila (3,65 mL, 50,1 mmols) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (4,2 g, 69,2%) como um cloridrato.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,78 (2H, s), 7,55-7,57 (1H, m), 8,11-8,14 (1H, m), 8,70-8,72 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 54-1-3]

5-Bromo-2-fenoximetil-piridina



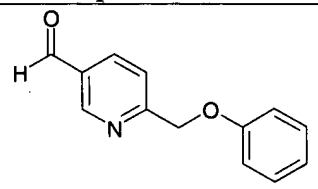
A uma solução de fenol (1,92 g, 20,4 mmols) em N,N-dimetilformamida (40,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (815 mg, 20,4 mmols, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. À solução de reação foi então adicionada uma mistura de cloridrato de 5-bromo-2-clorometil-piridina (4,2 g, 20,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-2, e trietilamina (28,0 mL, 20,4 mmols), que foi agitada primeiramente por 30 minutos na temperatura ambiente e então por 45 minutos a 70°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada

orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10), para obter o composto do título (4,40 g, 81,7%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,15 (2H, s), 6,95-6,99 (3H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 54-1-4]

6-Fenoximetil-piridin-3-carbaldeído



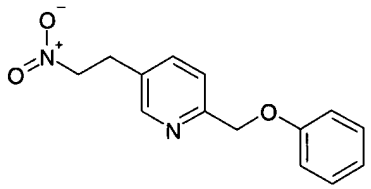
A uma solução de 5-bromo-2-fenoximetil-piridina (4,40 g, 16,6 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 54-1-3, em éter dietílico (250 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 8,46 mL, 21,6 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 40 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (1,93 mL, 25,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a ela e agitada por 20 minutos a -78°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada, e a solução foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (1,00 g, 28,3%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,29 (2H, s), 6,97-7,01 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 8,19-8,21 (1H, m), 9,05-9,06 (1H, m), 10,12 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 54-1-5]

5-(2-Nitro-etil)-2-fenoximetil-piridina



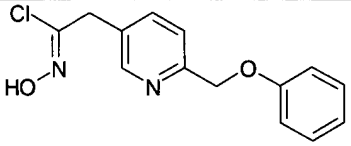
A uma solução de 6-fenoximetil-piridina-3-carbaldeído (1,00 g, 4,69 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-4, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (21,4 mg, 0,56 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. Esta foi esfriada para 0°C, e o nitrometano (372 mg, 6,10 mmols) e o metóxido de lítio (193 mg, 5,07 mmols) foram adicionados e agitados por 10 minutos na temperatura ambiente. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida. O tetraidrofurano (20,0 mL) foi adicionado ao resíduo, e então o anidrido acético (6,24 g, 61,1 mmols) e a trietilamina (1,42 mL, 10,2 mmols) foram adicionados e agitados por 1 hora a 70°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida. O metanol (20,0 mL) foi

adicionado ao resíduo, e o boroidreto de sódio (263 mg, 6,96 mmols) foi então adicionado sobre um banho de gelo (0°C). Após 5 minutos de agitação a 0°C, a água foi adicionada, gota a gota, a 0°C. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (170 mg, 14,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,25 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,91 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,14 (2H, s), 6,93-6,97 (1H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,46-7,48 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,49-8,50 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 54-1-6]

Cloreto de (6-fenoximetil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla



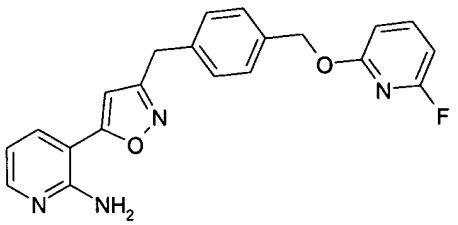
A uma solução de 5-(2-nitro-etil)-2-fenoximetil-piridina (170 mg, 0,658 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 54-1-5, em metanol (7,00 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (50,0 mg, 1,32 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (10,0 ml) e o tetraidrofurano anidro (5,00 ml) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio

(IV) (231 μL, 2,11 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (169 mg, 92,8%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,90 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,93-6,97 (1H, m), 7,01-7,03 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,49-8,50 (1H, m), 11,83 (1H, s).

[Exemplo 55]

3-(3-(4-(6-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla (200 mg, 0,679 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 55-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (237 μL, 1,7 mmol), na temperatura

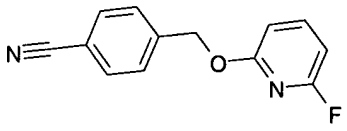
ambiente, que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 4 : 1 → 2 : 1), para obter o composto do título (59 mg, 23%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,32 (2H, s),5,64 (2H, brs), 6,27 (1H, s), 6,47-6,50 (1H, m), 6,64-6,67 (1H, m), 6,71-6,74 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,63-7,69 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,11-8,12 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 55-1-1]

4-(6-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila



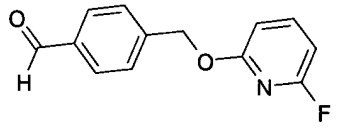
A uma solução de 2,6-difluorpiridina (5 g, 43,4 mmols) e 4-(hidroximetil) benzonitrila (8,67 g, 65,1 mmols), em N,N-dimetilformamida (50 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (2,56 g, 65,1 mmol, 60% em óleo), na temperatura ambiente. Esta mistura foi agitada por 4 horas a 70°C. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato

de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH-sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (5,99 g, 61%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,41 (2H, s), 6,74-6,77 (1H, m), 6,87-6,89 (1H, m), 7,63-7,66 (2H, m), 7,85-7,88 (2H, m), 7,90-7,96 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 55-1-2]

4-(6-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído

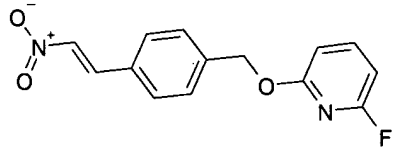


A uma solução de 4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila (5,99 g, 26,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 55-1-1, em tolueno (41 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 1,01 M em tolueno, 39,3 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -70°C até -78°C. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e solução de sal de Rochelle aquosa a 20%. Após a remoção da matéria insolúvel por filtração através de um leito de Celite, o filtrado foi separado. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (4,57 g, 75%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,43 (2H, s), 6,50-6,53 (1H, m), 6,70-6,72 (1H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 7,88-7,91 (2H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 55-1-3]

2-Flúor-6-(4-(*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina

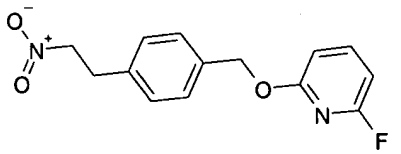


Uma mistura de 4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (4,57 g, 19,8 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 55-1-2, nitrometano (2,13 mL, 39,6 mmols), acetato de amônio (2,29 g, 29,7 mmols) e ácido acético (45,7 mL) foi agitada por 19 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (3,44 g, 63%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,39 (2H, s), 6,50-6,53 (1H, m), 6,68-6,71 (1H, m), 7,52-7,61 (5H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 8,03-8,99 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 55-1-4]

2-Flúor-6-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina

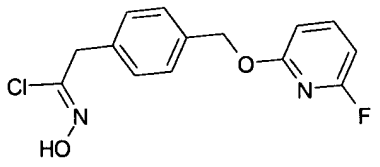


A uma solução de 2-flúor-6-(4-(*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (3,44 g, 12,5 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 55-1-3, e ácido acético (3,44 mL), em sulfóxido de dimetila (58,5 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (757 mg, 20 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (1,6 g, 46%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,31-3,35 (2H, m), 4,60-4,63 (2H, m), 5,31 (2H, s), 6,48-6,50 (1H, m), 6,64-6,67 (1H, m), 7,22-7,24 (2H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 7,63-7,69 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 55-1-5]

Cloreto de (4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla

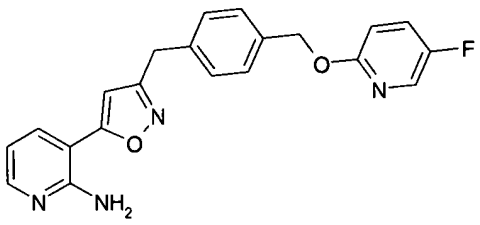


A uma solução de 2-flúor-6-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina (1,6 g, 5,79 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 55-1-4, em metanol (20 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (449 mg, 11,6 mmols). Esta mistura foi

agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (24 mL) e tetraidrofurano (12 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (2,04 mL, 18,5 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi triturado em acetato de etila. O sólido foi coletado e secado sob pressão reduzida para obter o composto do título (1,36 g, 80%). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 56]

3-(3-(4-(5-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)acetoidroximoíla (800 mg, 2,72 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 56-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (200 mg, 1,69 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5 mL), foi

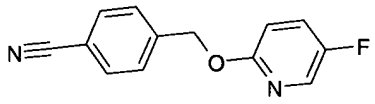
adicionada a trietilamina (948 µL, 6,8 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (214 mg, 21%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,54 (2H, brs), 6,27 (1H, s), 6,71-6,74 (1H, m), 7,13-7,16 (1H, m), 7,31-7,39 (5H, m), 7,71-7,73 (1H, m), 8,11-8,14 (2H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 56-1-1]

4-(5-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila



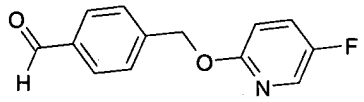
A uma solução de 2-bromo-5-fluorpiridina (5 g, 28,4 mmols) e 4-(hidroximetil)-benzonitrila (5,67 g, 42,4 mmols) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,7 g, 42,4 mmols, 60% em óleo), na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas a 70°C. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre

sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH-sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1: 1 - acetato de etila), para obter o composto do título (5,5 g, 85%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,15 (2H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 8,12-8,13 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 56-1-2]

4-(5-Flúor-piridin-2-iloximetil)benzaldeído

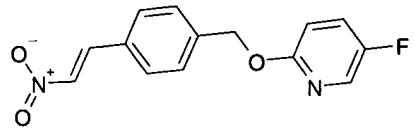


A uma solução de 4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila (5,5 g, 24,1 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 56-1-1, em tolueno (37 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (35,8 mL, solução a 1,01 M em tolueno, 36,2 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -70°C até -78°C. Esta mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e solução de sal de Rochelle aquosa a 20%. Após a remoção da matéria insolúvel por filtração através de um recheio de Celite, o filtrado foi separado. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (2,71 g, 49%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,31-5,33 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,21-8,22 (1H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 56-1-3]

5-Flúor-2-(4-((*E*)-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina

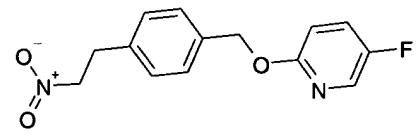


Uma mistura de 4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil) benzaldeído (2,71 g, 11,7 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 56-1-2, nitrometano (1,26 mL, 23,4 mmols), acetato de amônio (1,35 g, 17,6 mmols) e ácido acético (30 mL) foi agitada por 10 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,9 g).

Este composto foi usado na reação seguinte, em ser purificado.

[Exemplo de Manufatura 56-1-4]

(5-Flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina



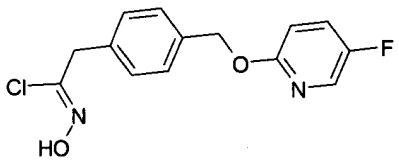
A uma solução de 5-flúor-2-(4-((*E*)-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (2,9 g, 10,6 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 56-1-3, e ácido acético (2,9 mL), em sulfóxido de dimetila (49 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (642 mg, 17 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo

esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH-sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1), para obter o composto do título (1,63 g, 56%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,21-3,25 (2H, m), 4,83-4,87 (2H, m), 5,15 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 8Hz), 7,40 (2H, d, J = 8Hz), 7,44-7,48 (1H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 8,18-8,19 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 56-1-5]

Cloreto de (4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla



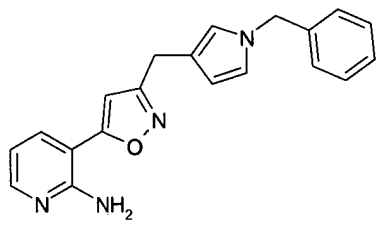
A uma solução de (5-flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina (1,63 g, 5,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 56-1-4, em metanol (20 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (448 mg, 11,8 mmols). Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e o resíduo foi diluído com cloreto de metileno (24 mL) e tetraidrofurano (12 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o

tetracloreto de titânio (IV) (2,07 mL, 18,9 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi pulverizado em acetato de etila. Este sólido foi coletado e secado sob pressão reduzida para obter o composto do título (1,75 g).

Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 57]

3-(3-(1-Benzil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O composto do título (27 mg, 7,3%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 3, usando a 3-etinil-piridin-2-ilamina (74 mg, 0,56 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (1-benzil-1*H*-pirrol-3-il)-acetoidroximoíla (280 mg, 1,1 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 57-1-3.

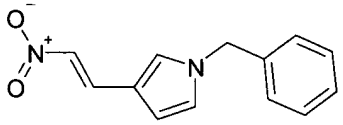
Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,78 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,24 (2H, brs), 6,68-6,80 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23-7,36 (3H, m),

7,87 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz).

O material de partida, cloreto de (1-benzil-1*H*-pirrol-3-il) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 57-1-1]

1-Benzil-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-1*H*-pirrol

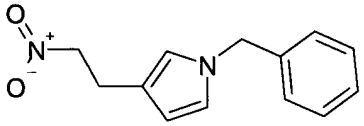


O composto do título (3,0 g, 85%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 3-1-3, usando o 1-benzil-1*H*-pirrol-3-carbaldeído (2,9 g, 15 mmols).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,16 (2H, s), 6,60-6,63 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 7,22-7,40 (5H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 7,80 (1H, d, J = 13,2Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,2Hz).

[Exemplo de Manufatura 57-1-2]

1-Benzil-3-(2-nitro-etil)-1*H*-pirrol



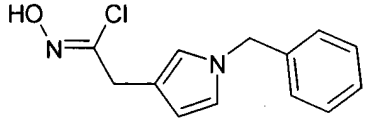
O composto do título (2,3 g, 75%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 3-1-4, usando o 1-benzil-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-1*H*-pirrol (3,0 g, 13 mmols) descrito no Exemplo de Manufatura 57-1-1.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,00 (2H, d, J = 6,8Hz), 4,67 (2H, d, J = 6,8Hz), 5,01 (2H, s), 5,92 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 6,73

(1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,23-7,35 (3H, m).

[Exemplo de Manufatura 57-1-3]

Cloreto de (1-benzil-1*H*-pirrol-3-il) acetoidroximoíla

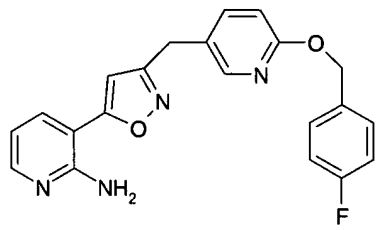


O composto do título (550 mg, 51%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 3-1-5, usando o 1-benzil-3-(2-nitro-etil)-1H-pirrol (280 mg, 1,1 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 57-1-2.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,57 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,97 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 6,77 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,23-7,40 (3H, m), 11,46 (1H, s).

[Exemplo 58]

3-(3-(6-(4-Flúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-il) acetoidroximoíla (150 mg, 0,508 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 58-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (30,0 mg, 0,254 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (10,0 mL), foi adicionada a trietilamina (106 µL, 0,762 mmol), na

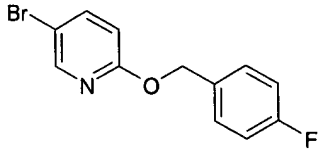
temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 1 : 2), para obter o composto do título (21,2 mg, 22,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,68-6,71 (1H, m), 6,83 (1H, s), 6,84-6,86 (1H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,67-7,70 (1H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m), 8,16-8,17 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 58-1-1]

5-Bromo-2-(4-flúor-benziloxi)-piridina



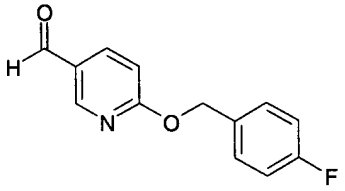
A uma solução de álcool 4-fluorbenzílico (2,60 g, 20,6 mmols) em N,N-dimetilformamida (30,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (0,88 g, 22,2 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio a 0°C, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A seguir, a 2,5-dibromopiridina (3,50 g, 14,8 mmols) foi adicionada a 0°C, e agitada por 19 horas na temperatura ambiente. A água foi

adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (3,75 g, 89,8%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,29 (2H, s), 6,68-6,70 (1H, m), 7,02 -7,06 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 8,19-8,20 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 58-1-2]

6-(4-Flúor-benziloxi)-piridina-3-carbaldeído



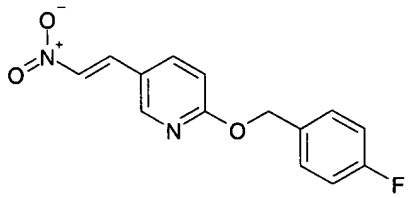
A uma solução de 5-bromo-2-(4-flúor-benziloxi)-piridina (3,75 g, 13,3 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 58-1-1, em éter dietílico (150 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 6,26 mL, 16,0 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (1,54 mL, 20,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, e agitada por 5 minutos a -78°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada, e a solução foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (2,23 g, 72,5%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,45 (2H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 7,42-7,46 (2H, m), 8,07-8,10 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m), 9,96 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 58-1-3]

2-(4-Flúor-benziloxi)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina

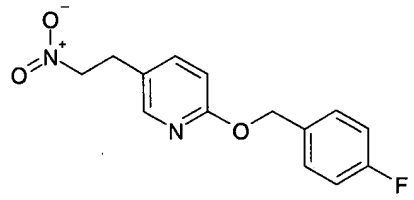


A uma solução de 6-(4-flúor-benziloxi)-piridina-3-carbaldeído (2,23 g, 9,64 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 58-1-2, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (2,94 g, 48,2 mmols) e o acetato de amônio (1,49 g, 19,3 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2,5 horas a 105°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (2,60 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,41 (2H, s), 7,00-7,02 (1H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,22-8,26 (1H, m), 8,26-8,29 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 58-1-4]

2-(4-Flúor-benziloxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina



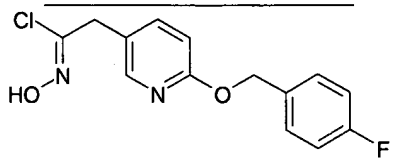
A uma solução de 2-(4-flúor-benziloxi)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina (2,60 g, 9,48 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 58-1-3, e ácido acético (3,00 mL), em sulfóxido de dimetila (20,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (574 mg, 15,2 mmols) na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente para finalizar o boroidreto de sódio. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (785 mg, 30,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,18 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,85 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,31 (2H, s), 6,84-6,86 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,68-7,70 (1H, m), 8,07-8,08 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 58-1-5]

Cloreto de (6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-il)-

acetoidroximoíla

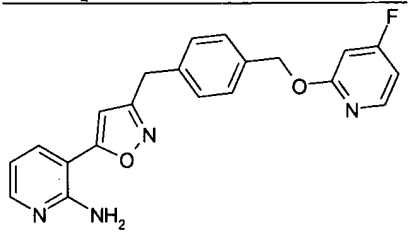


A uma solução de 2-(4-flúor-benziloxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina (785 mg, 2,84 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 58-1-4, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (216 mg, 5,68 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (5,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (998 μL, 9,09 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 45 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (801 mg, 95,7%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,79 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,85-6,87 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,60-7,62 (1H, m), 8,07-8,08 (1H, m), 11,76 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 59]

3-(3-(4-(4-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



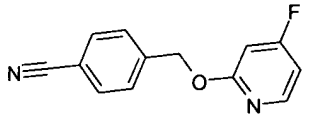
A uma solução de cloreto de (4-(4-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,679 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 59-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (237 μL, 1,7 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (57 mg, 22%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,09 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,84 (2H, brs), 6,30 (1H, s), 6,74-6,77 (1H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 6,90-6,91 (1H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,76-7,78 (1H, m), 8,09-8,11 (1H, m), 8,19-8,21 (2H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(4-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 59-1-1]

4-(4-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila

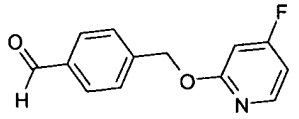


A uma solução de 2-cloro-4-fluorpiridina (2,88 g, 21,9 mmols) e 4-(hidroximetil)benzonitrila (4,37 g, 32,9 mmols) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,29 g, 32,9 mmols, 60% em óleo), na temperatura ambiente. Esta mistura foi agitada por 4 horas a 70°C. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (4,08 g, 82%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,17 (2H, s), 6,81-6,83 (1H, m), 6,908-6,913 (1H, m), 7,52-7,54 (2H, m),7,70-7,73 (2H, m), 8,23-8,24 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 59-1-2]

4-(4-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído



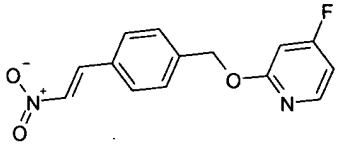
A uma solução de 4-(4-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzonitrila (4,08 g, 17,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 59-1-1, em tolueno (28 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (26,6 mL, solução a 1,01 M em tolueno, 26,9 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -70°C

até -78°C. Esta mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e solução de sal de Rochelle aquosa a 20%. Após o material insolúvel ter sido removido por filtração através de um recheio de Celite, o filtrado foi separado. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (1,5 g, 36%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,20 (2H, s), 6,82-6,84 (1H, m), 6,92-6,93 (1H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 7,93-7,95 (2H, m), 8,22-8,24 (1H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 59-1-3]

4-Flúor-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina



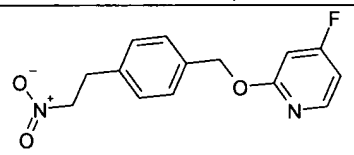
Uma mistura do 4-(4-flúor-piridina-2-iloximetil)-benzaldeído (1,5 g, 6,49 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 59-1-2, nitrometano (698 μL, 13 mmols), acetato de amônio (750 mg, 9,74 mmols) e ácido acético (15 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,72 g).

Este composto foi usado na reação seguinte, sem ser purificado.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,16 (2H, s), 6,82-6,84 (1H, m), 6,917-6,923 (1H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,59-7,62 (3H, m), 8,00-8,04 (1H, m), 8,23-8,24 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 59-1-4]

4-Flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina

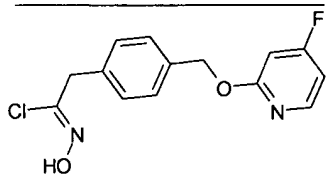


A uma solução de 4-flúor-2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (1,72 g, 6,27 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 59-1-3, em ácido acético (1,7 mL) e sulfóxido de dimetila (29 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (380 mg, 10 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (960 mg, 55%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,33-3,37 (2H, m), 4,61-4,65 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,81-6,83 (1H, m),6,91-6,92 (1H, m), 7,25-7,27 (3H, m),7,36-7,38 (1H, m), 8,20-8,22 (1H,m).

[Exemplo de Manufatura 59-1-5]

Cloreto de (4-(4-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla



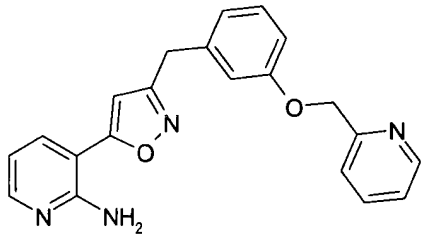
A uma solução de 4-flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina (960 mg, 3,47 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 59-1-4, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (264 mg, 6,94 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (14 mL) e tetraidrofurano (7,2 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,22 mL, 11,1 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi pulverizado em acetato de etila. Este sólido foi coletado e secado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (969 mg).

Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 60]

3-(3-(3-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-

2-ilamina



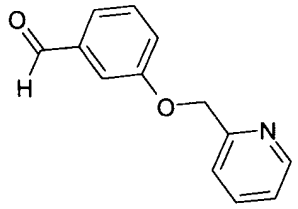
A uma solução de cloreto de 3-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,723 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 60-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (55 mg, 0,461 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (252 μL, 1,81 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (52 mg, 20%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 5,20 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,73-6,76 (1H, m), 6,89-6,91 (4H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,50-7,51 (1H, m), 7,68-7,77 (2H, m), 8,09-8,11 (1H, m), 8,57-8,59 (1H, m).

O material de partida, cloreto de 3-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 60-1-1]

3-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído

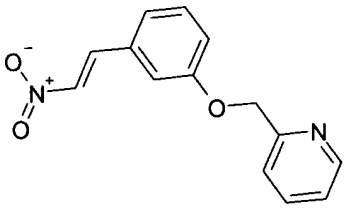


O 3-hidroxibenzaldeído (3 g, 24,6 mmols) e o carbonato de potássio (10,2 g, 73,8 mmols) foram suspensos em N,N-dimetilformamida (60 mL). O cloridrato de cloreto de 2-picolila (4,44 g, 27,1 mmols) foi adicionado a esta suspensão, e agitado por 14 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (2,98 g, 57%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,27 (2H, s), 7,24-7,29 (2H, m), 7,44-7,52 (4H, m), 7,71-7,76 (1H,m), 8,62-8,63 (1H, m), 9,98 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 60-1-2]

2-(3-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina



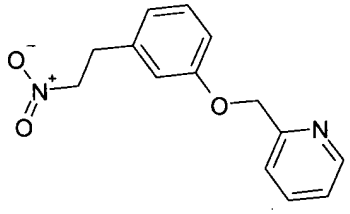
Uma mistura de 3-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (2,98 g, 14 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 60-1-1, nitrometano (1,51 mL, 28 mmols), acetato de amônio (1,62 g,

21 mmols) e ácido acético (30 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (2,56 g, 71%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,27 (2H, s), 7,12-7,17 (3H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,94-7,97 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 60-1-3]

2-(3-(2-Nitro-etil)-fenoximetil)-piridina



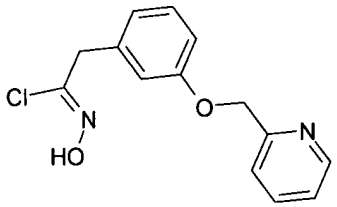
A uma solução de 2-(3-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina (2,56 g, 10 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 60-1-2, em ácido acético (2,5 mL) e sulfóxido de dimetila (43 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (605 mg, 16 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (1,66 g, 64%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,20-3,23 (2H, m), 4,83-4,87 (2H, m), 5,44 (2H, s), 6,86-6,89 (1H, m), 6,91-6,93 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 8,21-8,24 (1H, m), 8,75-8,76 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 60-1-4]

Cloreto de 3-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla



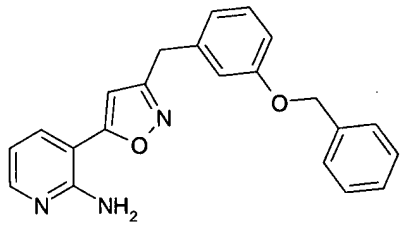
A uma solução de 2-(3-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (1,66 g, 6,43 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 60-1-3, em metanol (20 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (488 mg, 12,9 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (24 mL) e tetraidrofurano (12 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (2,26 mL, 20,6 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com

cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,25 g).

Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 61]

3-(3-(3-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (3-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,724 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 61-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (55 mg, 0,462 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (252 µL, 1,81 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (58 mg, 22%).

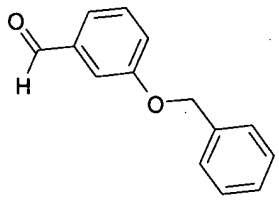
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,68 (2H, brs), 6,24 (1H, s), 6,72-6,75 (1H, m), 6,88-6,90 (3H, m), 7,30-7,43 (6H, m), 7,72-7,74 (1H, m),

8,10-8,12 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (3-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 61-1-1]

3-Benziloxi-benzaldeído

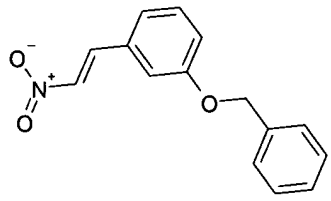


O 3-hidroxibenzaldeído (3 g, 24,6 mmols) e o carbonato de potássio (10,2 g, 73,8 mmols) foram suspensos em N, N-dimetilformamida (60 mL). O brometo de benzila (3,21 mL, 27,1 mmols) foi adicionado a esta suspensão, e agitado por 14 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (5,16 g, 99%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,13 (2H, s), 7,24-7,25 (1H, m), 7,35-7,49 (8H, m), 9,98 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 61-1-2]

1-Benziloxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



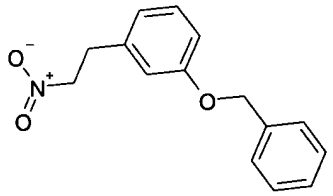
Uma mistura de 3-benziloxi-benzaldeído (5,16 g,

24,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 61-1-1, nitrometano (2,16 mL, 48,6 mmols), acetato de amônio (2,81 g, 36,5 mmols) e ácido acético (50 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (5,50 g, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,11 (2H, s), 7,10-7,16 (3H, m), 7,35-7,45 (6H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 7,95-7,98 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 61-1-3]

1-Benziloxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno



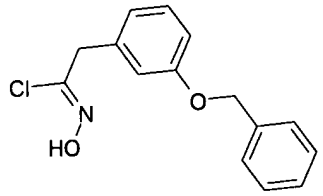
A uma solução de 1-benziloxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (5,5 g, 21,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 61-1-2, em ácido acético (5,5 mL) e sulfóxido de dimetila (94 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,3 g, 34,4 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (3,14 g, 57%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,17-3,21 (2H, m), 4,83-4,86 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,84-6,86 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 6,96-6,97 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44-7,46 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 61-1-4]

Cloreto de (3-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla



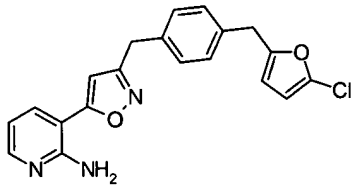
A uma solução de 1-benziloxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno (3,14 g, 12,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 61-1-3, em metanol (40 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (927 mg, 24,4 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (48 mL) e tetraidrofurano (24 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (2,95 mL, 26,8 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,48 g).

Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 62]

3-(3-(4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



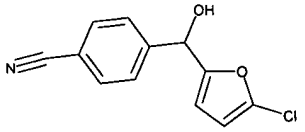
A uma mistura de cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (25 mg, 0,088 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2-ilamina (8,0 mg, 0,068 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (19 μL, 0,14 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora a 55°C. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada na mesma temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título como um produto bruto, e este foi então purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (3,8 mg, 15%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,90 (2H, s), 4,04 (2H, s), 5,54 (2H, br s), 5,99 (1H, td, J = 0,9, 3,3Hz), 6,04 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,27 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J = 4,9, 7,7Hz), 7,19-7,25 (4H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,8, 7,7Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1,8, 4,9Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 62-1-1]

4-((5-Cloro-furan-2-il)-hidróxi-metil)-benzonitrila

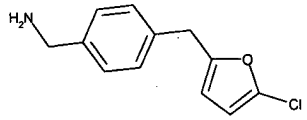


A uma mistura de iodobenzonitrila (3,0 g, 13 mmols) e tetraidrofurano (40 mL) foi adicionado, gota a gota, o cloreto de isopropil magnésio (solução a 1-2 M em éter dietílico, 11 mL, 11-22 mmols), a -78°C, que foi agitada por 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, o 5-cloro-2-furaldeído (2,2 g, 17 mmols) foi adicionado nesta temperatura, e a temperatura foi gradualmente elevada para 0°C. Após 30 minutos de agitação a 0°C, a solução aquosa saturada de cloreto de amônio, a água e o acetato de etila foram adicionados para extrair a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O acetato de etila foi adicionado ao resíduo, que foi então filtrado com NH sílica gel. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto

do título (3,2 g) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 62-1-2]

4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzilamina

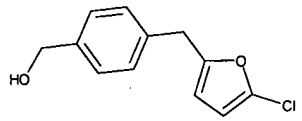


A uma mistura de hidreto de lítio alumínio (3,3 g, 69 mmols) e tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado o cloreto de alumínio (13 g, 96 mmols), a 0°C, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Uma mistura de 4-((5-cloro-furan-2-il)-hidróxi-metil)-benzonitrila (3,2 g), descrita no Exemplo de Manufatura 62-1-1, e tetraidrofurano foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, e agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Uma solução aquosa a 28% de amônia foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C, para finalizar o reagente em excesso. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente e filtrada através de um recheio de Celite. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi filtrado após adição de éter dietílico. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,6 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, s), 5,97 (1H, td, J = 0,9, 3,1Hz), 6,04 (1H, d, J = 3,1Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,9Hz).

[Exemplo de Manufatura 62-1-3]

(4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-metanol

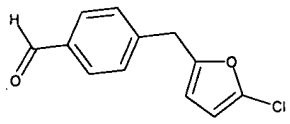


A uma mistura de 4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-benzilamina (2,6 g), descrita no Exemplo de Manufatura 62-1-2, ácido acético (25 mL) e água (25 mL) foi adicionado o nitrito de sódio (9,8 g, 140 mmols), a 0°C, que foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados para extrair a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, hidrogenocarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O metanol (25 mL) foi adicionado ao resíduo, a 0°C, seguido por adição de carbonato de potássio (3,3 g, 24 mmols) na mesma temperatura. Este foi agitado por 1 hora na mesma temperatura. A água e o acetato de etila foram adicionados para extrair a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, hidrogenocarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, e a camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 2), para obter o composto do título (1,2 mg, 44%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,91 (2H, s), 4,68 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,04 (1H, d, J = 3,1Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,1Hz).

[Exemplo de Manufatura 62-1-4]

4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzaldeído

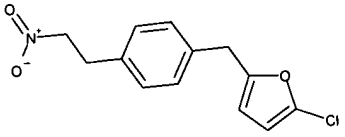


A uma mistura de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-metanol (650 mg, 2,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-3, e diclorometano (20 mL) foi adicionado o dióxido de manganês (6,5 g, 75 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite. O filtrado foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (530 mg, 83%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 6,04-6,05 (1H, m), 6,07-6,08 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,9Hz), 10,00 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 62-1-5]

2-Cloro-5-(4-(2-nitro-etil)-benzil)-furano



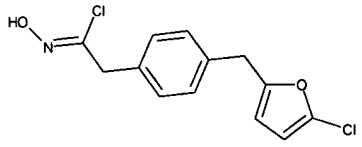
A uma mistura de 4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-benzaldeído (270 mg, 1,2 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-4, e ácido acético (3 mL) foram adicionados o nitrometano (500 µL, 9,3 mmols) e o acetato de amônio (290 mg, 3,7 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e extraída por adição de água e acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. A uma mistura de ácido acético (0,6 mL) e sulfóxido de

dimetila (10 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (76 mg, 2,0 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (210 mg, 62%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,30 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,89 (2H, s), 4,60 (2H, t, J = 7,4Hz), 5,97 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,04 (1H, d, J = 3,1Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2Hz).

[Exemplo de Manufatura 62-1-6]

Cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla



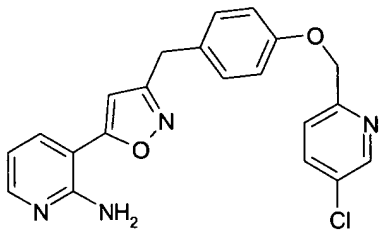
A uma mistura de 2-cloro-5-(4-(2-nitro-etil)-benzil)furano (100 mg, 0,38 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-5, e metanol (2 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (29 mg, 0,75 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida. O cloreto de titânio (IV) (91 μL, 0,83 mmol) foi adicionado a -78°C a uma mistura do resíduo

resultante, cloreto de metileno (2 mL) e tetraidrofurano (1 mL), e agitado por 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, a água (1 mL) foi adicionada, e a temperatura foi gradualmente elevada para a temperatura ambiente. O acetato de etila e a água foram adicionados para extrair a mistura de reação. A camada orgânica foi lavada com água até que o pH se tornasse aproximadamente 5. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (110 mg, 84%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,78 (2H, s), 3,91 (2H, s), 5,97-5,99 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,21 (4H, d, J = 1,7Hz).

[Exemplo 63]

3-(3-(4-(5-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridina-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvido por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sólido

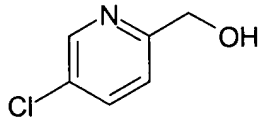
branco. Uma solução de 5-cloro-2-clorometil-piridina (20 mg, 0,12 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 63-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL), e agitada por 1 hora a 60°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (41,1 mg, 93%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,68-6,72 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,87 (1H, dd, J = 1,6, 8,0Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,6, 4,8Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4Hz).

O material de partida, 5-cloro-2-clorometil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 63-1-1]

(5-Cloro-piridin-2-il)-metanol



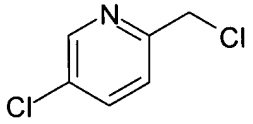
A uma mistura de 2-bromo-5-cloropiridina (2,0 g, 10,4 mmols) e tolueno (50 ml) foi adicionada uma solução a 1,6 M em hexano de *n*-butil lítio (7,8 mL, 12,5 mmols), a -

78°C, que foi agitada por 1 hora. A N,N-dimetilformamida (4,0 mL, 52,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, à mistura na mesma temperatura, que foi então agitada por uns 15 minutos mais, na temperatura ambiente. A água e o tetraidrofurano foram adicionados a esta solução de reação, seguidos por agitação vigorosa. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O boroidreto de sódio (1,18 g, 31,2 mmols) foi adicionado, a 0°C, ao filtrado, e agitado por 1 hora na temperatura ambiente. Esta solução de reação foi separada em água e tetraidrofurano. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (hexano : éter dietílico = 1 : 2), para obter o composto do título (706 mg, 47%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,75 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 0,8, 8,4Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4Hz).

[Exemplo de Manufatura 63-1-2]

5-Cloro-2-clorometil-piridina



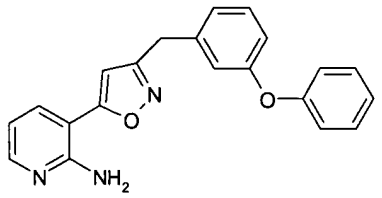
A uma mistura de (5-cloro-piridina-2-il)-metanol (706 mg, 4,92 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 63-1-1, e diclorometano (70 mL) foi adicionado o cloreto de

tionila (539 μL, 7,38 mmols), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (620,0 mg, 78%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,66 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,8, 8,0Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,8Hz).

[Exemplo 64]

3-(3-(3-Fenóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (3-fenóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,573 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 64-1-3, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (30,0 mg, 0,254 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (10,0 mL), foi adicionada a trietilamina (106 μL, 0,762 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2), a mistura foi adicionalmente purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (6,6 mg, 43%) como um sal de ácido trifluoracético.

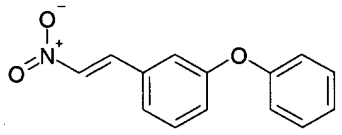
MS m/e (ESI) 344,07 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,85-6,87 (1H, m), 6,96-6,98 (3H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 8,03-8,04 (1H, m), 8,32-8,34 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (3-fenóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 64-1-1]

1-((*E*)-2-nitro-vinil)-3-fenóxi-benzeno

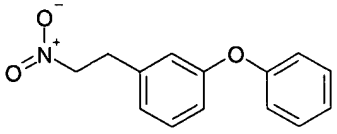


A uma solução de 3-fenoxibenzaldeído (3,00 g, 15,1 mmols) em ácido acético (20,0 mL) foram adicionados o nitrometano (4,61 g, 75,5 mmols) e o acetato de amônio (2,33 g, 30,2 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,60 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,03-7,06 (2H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 13,6Hz), 8,25 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 64-1-2]

1-(2-Nitro-etil)-3-fenóxi-benzeno

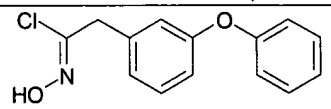


A uma solução de 1-((*E*)-2-nitro-vinil)-3-fenóxi-benzeno (3,60 g, 14,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 64-1-1, e ácido acético (3,00 mL), em sulfóxido de dimetila (30,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (902 mg, 23,8 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 minutos. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (2,47 g, 68,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,22 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8Hz), 6,85-6,88 (1H, m), 6,98-7,00 (3H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 64-1-3]

Cloreto de (3-fenóxi-fenil)-acetoidroximoíla

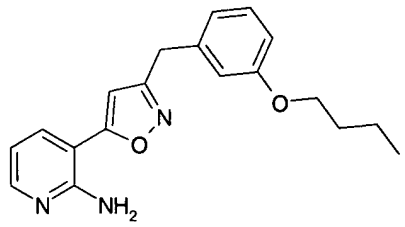


A uma solução de 1-(2-nitro-etil)-3-fenóxi-benzeno (800 mg, 3,29 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 64-1-2, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (250 mg, 6,58 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (1,08 mL, 9,87 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e então agitado por 45 minutos na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado para obter o composto do título (860 mg, 100%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,81 (2H, s), 6,90-6,91 (2H, m), 7,00-7,04 (3H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 11,75 (1H, s).

[Exemplo 65]

3-(3-(3-Butóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



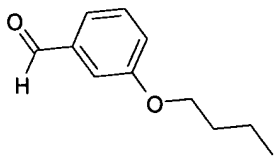
A uma solução de cloreto de (3-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,621 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 65-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (47 mg, 0,396 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (216 µL, 1,55 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (33 mg, 8%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,95-0,99 (3H, m), 1,46-1,51 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 3,93-3,96 (2H, m), 4,02 (2H, s), 5,51 (2H, brs), 6,27 (1H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 6,79-6,86 (4H, m),7,71-7,73 (1H, m), 8,12-8,13 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (3-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 65-1-1]

3-Butóxi-benzaldeído

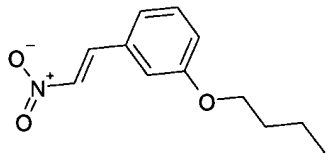


O 3-hidroxibenzaldeído (3 g, 24,6 mmols) e o carbonato de potássio (10,2 g, 73,8 mmols) foram suspensos em N,N-dimetilformamida (60 mL). O 1-bromobutano (3,17 mL, 29,5 mmols) foi adicionado a esta suspensão e agitado por 19 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. Esta camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,23 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,97-1,01 (3H, m), 1,48-1,56 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 4,01-4,04 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,384-7,390 (1H, m), 7,43-7,45 (2H, m), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 65-1-2]

1-Butóxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



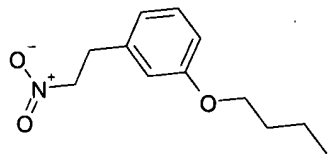
Uma mistura de 3-butóxi-benzaldeído (4,23 g, 23,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 65-1-1, nitrometano (2,55 mL, 47,7 mmols), acetato de amônio (2,74 g, 35,6 mmols) e ácido acético (40 mL) foi agitada por 5 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromato-

grafia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (3,92 g, 75%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,93-0,96 (3H, m), 1,42-1,47 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,458-7,462 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 65-1-3]

1-Butóxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno



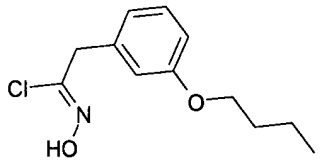
A uma solução de 1-butóxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (3,92 g, 17,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 65-1-2, em ácido acético (3,9 mL) e sulfóxido de dimetila (67 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,07 g, 28,3 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (2,29 g, 58%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,91-0,95 (3H, m), 1,38-1,47 (2H, m), 1,65-1,70 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m),

3,92-3,95 (2H, m), 4,82-4,86 (2H, m), 6,78-6,82 (2H, m), 6,85-6,86 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 65-1-4]

Cloreto de (3-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla

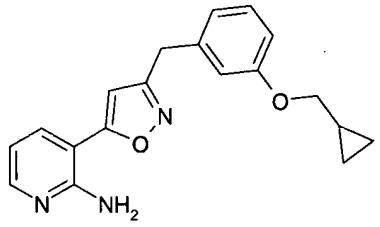


A uma solução de 1-butóxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno (2,29 g, 10,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 65-1-3, em metanol (28 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (782 mg, 20,6 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (33 mL) e tetraidrofurano (16,5 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (2,49 mL, 22,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,85 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 66]

3-(3-(3-Ciclopropilmetóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-

ilamina



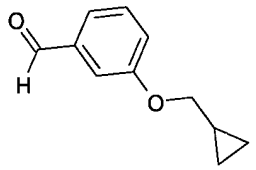
A uma solução de cloreto de (3-ciclopropilmetóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,624 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 66-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (47 mg, 0,398 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (220 µL, 1,56 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (26 mg, 13%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,32-0,36 (2H, m), 0,62-0,66 (2H, m), 1,24-1,28 (1H, m), 3,78-3,80 (2H, m), 4,02 (2H, s), 5,55 (2H, brs), 6,27 (1H, s), 6,70-6,74 (1H, m), 6,79-6,87 (3H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,71-7,74 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (3-ciclopropilmetóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 66-1-1]

3-Ciclopropilmetóxi-benzaldeído

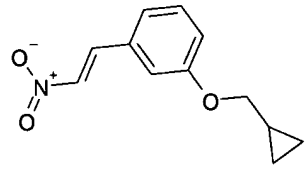


O 3-hidroxibenzaldeído (3 g, 24,6 mmols) e o carbonato de potássio (10,2 g, 73,8 mmols) foram suspensos em N,N-dimetilformamida (60 mL). O cloreto de ciclopropil metila (2,86 mL, 29,5 mmols) foi adicionado a esta suspensão, e agitado por 19 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,32 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,36-0,39 (2H, m), 0,65-0,69 (2H, m), 1,24-1,29 (1H, m), 3,86-3,88 (2H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,44-7,45 (2H, m), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 66-1-2]

1-Ciclopropilmetóxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



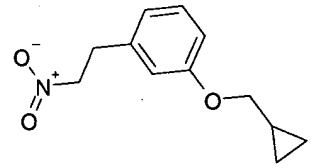
Uma mistura de 3-ciclopropilmetóxi-benzaldeído (4,32 g, 24,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 66-1-1, nitrometano (2,64 mL, 49 mmols), acetato de amônio (2,83 g, 36,8 mmols) e ácido acético (40 mL) foi agitada por 5 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida,

e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (3,73 g, 69%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,31-0,36 (2H, m), 0,56-0,61 (2H, m), 1,22-1,26 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,45-7,46 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 14Hz), 8,27 (1H, d, J = 14Hz).

[Exemplo de Manufatura 66-1-3]

1-Ciclopropilmetóxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno



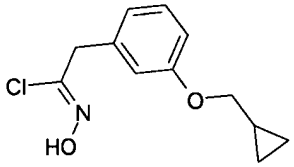
A uma solução de 1-ciclopropilmetóxi-3-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (3,73 g, 17 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 66-1-2, em ácido acético (3,7 mL) e sulfóxido de dimetila (63 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,03 g, 27,2 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila =

10 : 1), para obter o composto do título (2,21 g, 59%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,30-0,32 (2H, m), 0,54-0,57 (2H, m), 1,17-1,24 (1H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,78-3,80 (2H, m), 4,82-4,85 (2H, m), 6,77-6,82 (2H, m), 6,85-6,86 (1H, m), 7,17-7,21 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 66-1-4]

Cloreto de (3-ciclopropilmetóxi-fenil)-acetoidroximoíla

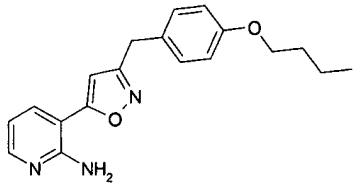


A uma solução de 1-ciclopropilmetóxi-3-(2-nitro-etil)-benzeno (2,21 g, 10 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 66-1-3, em metanol (27 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (759 mg, 20 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (32 mL) e tetraidrofurano (16 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (2,42 mL, 22 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,5 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação

adicional.

[Exemplo 67]

3-(3-(4-Butóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



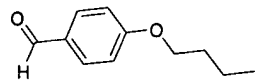
A uma solução de cloreto de (4-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,619 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 67-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (47 mg, 0,395 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (216 μL, 1,55 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (27 mg, 14%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,95-0,99 (3H, m), 1,44-1,53 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 3,93-3,96 (2H, m), 4,00 (2H, s), 5,65 (2H, brs), 6,25 (1H, s),6,71-6,74 (1H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m),8,10-8,12 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 67-1-1]

4-Butóxi-benzaldeído

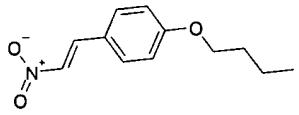


O 4-hidroxibenzaldeído (3 g, 24,6 mmols) e o carbonato de potássio (10,2 g, 73,8 mmols) foram suspensos em N,N-dimetilformamida (60 mL). O 1-bromobutano (3,17 mL, 29,5 mmols) foi adicionado a esta suspensão, e agitado por 17 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,72 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,97-1,01 (3H, m), 1,48-1,54 (2H, m), 1,79-1,82 (2H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,82-7,84 (2H, m), 9,88 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 67-1-2]

1-Butóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



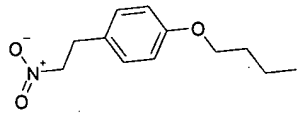
Uma mistura de 4-butóxi-benzaldeído (4,72 g, 26,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 67-1-1, nitrometano (2,85 mL, 53 mmols), acetato de amônio (3,06 g, 39,8 mmols) e ácido acético (40 mL) foi agitada por 13 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromato-

grafia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (4,44 g, 76%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,92-0,95 (3H, m), 1,41-1,46 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 4,04-4,09 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 13,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 67-1-3]

1-Butóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno

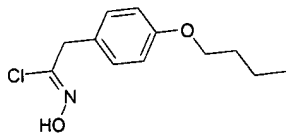


A uma solução de 1-butóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (4,44 g, 20,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 67-1-2, em ácido acético (4,4 mL) e sulfóxido de dimetila (75 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,22 g, 32,2 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1), para obter o composto do título (3,42 g, 76%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,90-0,95 (3H, m), 1,37-1,47 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,91-3,94 (2H, m), 4,76-4,80 (2H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 67-1-4]

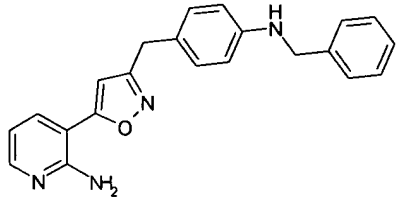
Cloreto de (4-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla



A uma solução de 1-butóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno (3,42 g, 15,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 67-1-3, em metanol (42 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (1,16 g, 30,6 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e aquele resíduo foi diluído com cloreto de metileno (50 mL) e tetraidrofurano (25 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (3,7 mL, 33,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,5 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 68]

3-(3-(4-Benzilamino-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-benzilamino-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,546 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 68-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (41 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (190 µL, 1,37 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 7 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (14 mg, 7%).

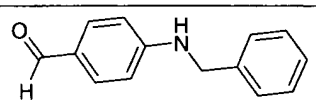
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,94 (2H, s), 4,32 (2H, s), 5,69 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,59-6,62 (2H, m), 6,71-6,74 (1H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,24-7,38 (4H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 8,09-8,10 (1H,m).

(Não foi observado que o próton sobre o grupo amino de NH-CH2Ph aparecia sobre o gráfico de RMN.)

O material de partida, cloreto de (4-benzilamino-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 68-1-1]

4-Benzilamino-benzaldeído

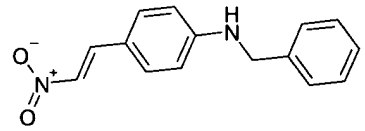


A uma solução de 4-benzilamino-benzonitrila (5 g, 24 mmols), em tolueno (35 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (35,6 mL, solução a 1,01 M em tolueno,

36 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -70°C até -78°C. Esta mistura foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e solução de sal de Rochelle aquosa a 20%. Após a remoção da matéria insolúvel por filtração através de um recheio de Celite, o filtrado foi separado. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (5 g, 99%).

[Exemplo de Manufatura 68-1-2]

Benzil-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenil)-amina

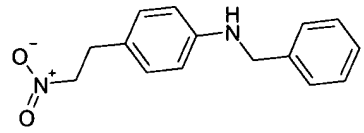


Uma mistura de 4-benzilamino-benzaldeído (5 g, 23,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 68-1-1, nitrometano (2,55 mL, 47,7 mmols), acetato de amônio (2,74 g, 35,6 mmols) e ácido acético (50 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (5,82 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,41-4,43 (2H, m), 4,68 (1H, brs), 6,62-6,67 (2H, m), 7,25-7,39 (6H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 7,93-7,96 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 68-1-3]

Benzil-(4-(2-nitro-etil)-fenil)-amina

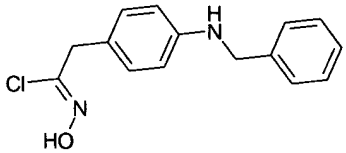


A uma solução de benzil-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenil)-amina (5,82 g, 22,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 68-1-2, em ácido acético (5,8 mL) e sulfóxido de dimetila (100 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,39 g, 36,6 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (2,79 g, 48%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,19-3,22 (2H, m), 4,32 (2H, s), 4,52-4,56 (3H, m), 6,60-6,62 (2H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

[Exemplo de Manufatura 68-1-4]

Cloreto de (4-benzilamino-fenil)-acetoidroximoíla

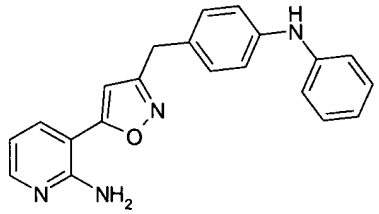


A uma solução de benzil-(4-(2-nitro-etil)-fenil)-amina (1 g, 3,91 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 68-1-3, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (297 mg, 30,6 mmols). Esta mistura foi agitada por 1

hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (15 mL) e tetraidrofurano (7,6 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (945 µL, 8,6 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,1 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 69]

3-(3-(4-Fenilamino-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-fenilamino-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,576 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 69-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (43 mg, 0,367 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (201 µL, 1,44 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 7 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de

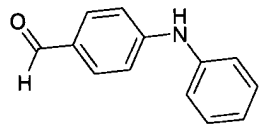
sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (48 mg, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,58 (2H, brs), 5,70 (1H, brs), 6,29 (1H, s), 6,71-6,74 (1H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,03-7,07 (4H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-fenilamino-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 69-1-1]

4-Fenilamino-benzaldeído

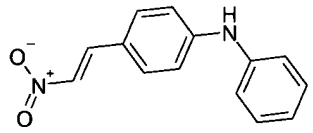


A uma solução de 4-fenilamino-benzonitrila (3 g, 15,4 mmols), em tolueno (20 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (22,9 mL, solução a 1,01 M em tolueno, 23,1 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C. Esta mistura foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e solução de sal de Rochelle aquosa a 20%. Após a remoção da matéria insolúvel por filtração através de um recheio de Celite, o filtrado foi separado. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3 g, 98%). Este composto foi usado na reação seguinte, sem

purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 69-1-2]

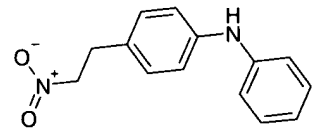
(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenil)-fenil-amina



Uma mistura de 4-fenilamino-benzaldeído (3 g, 15,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 69-1-1, nitrometano (1,63 mL, 30,4 mmols), acetato de amônio (1,76 g, 22,8 mmols) e ácido acético (30 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,2 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem ser purificado.

[Exemplo de Manufatura 69-1-3]

(4-(2-Nitro-etil)-fenil)-fenil-amina



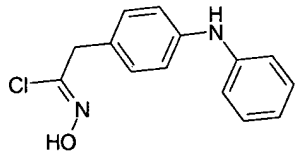
A uma solução de (4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenil)-fenil-amina (3,2 g, 13,4 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 69-1-2, em ácido acético (3,2 mL) e sulfóxido de dimetila (54 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (811 mg, 21,4 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi separada em

acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (2,01 g, 62%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,24-3,28 (2H, m), 4,56-4,60 (2H, m), 5,81 (1H, brs), 6,93-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (6H, m), 7,24-7,29 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 69-1-4]

Cloreto de (4-fenilamino-fenil)-acetoidroximoíla

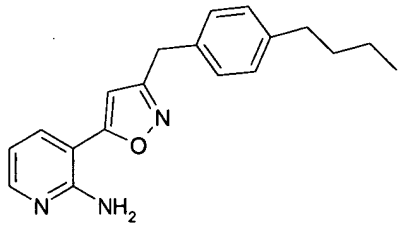


A uma solução de (4-(2-nitro-etil)-fenil)-fenil-amina (1 g, 4,13 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 69-1-3, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (314 mg, 8,26 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (15 mL) e tetraidrofurano (7,6 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (999 μL, 9,09 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O

filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,2 g). Este composto foi usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

[Exemplo 70]

3-(3-(4-Butil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-butil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,665 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 70-1-3, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,424 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (232 µL, 1,66 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 8 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (55 mg, 18%).

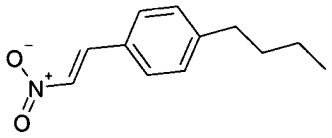
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,91-0,94 (3H, m), 1,31-1,40 (2H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 4,03 (2H, s), 5,53 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 7,14-7,20 (4H, m), 7,71-7,73 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-butil-fenil)-

acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 70-1-1]

1-butil-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

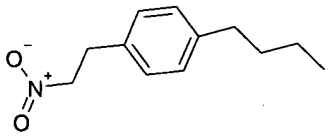


Uma mistura de 4-*n*-butilbenzaldeído (5 g, 30,8 mmols), nitrometano (3,31 mL, 61,6 mmols), acetato de amônio (3,56 g, 46,2 mmols) e ácido acético (50 mL) foi agitada por 5 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (5,7 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem ser purificado.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,92-0,95 (3H, m), 1,34-1,39 (2H, m), 1,58-1,65 (2H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,45-7,48 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m),7,98-8,02 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 70-1-2]

1-Butil-4-(2-nitro-etil)-benzeno



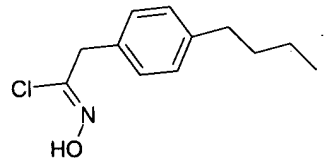
A uma solução de 1-butil-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (5,7 g, 27,8 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 70-1-1, em ácido acético (5,7 mL) e sulfóxido de dimetila (95 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,68

g, 44,5 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (1,48 g, 26%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,90-0,94 (3H, m), 1,31-1,37 (2H, m), 1,54-1,61 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 4,57-4,61 (2H, m), 7,10-7,15 (4H, m).

[Exemplo de Manufatura 70-1-3]

Cloreto de (4-butil-fenil)-acetoidroximoíla

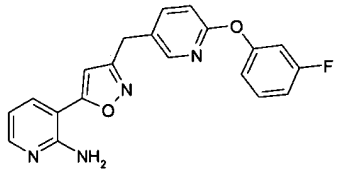


A uma solução de 1-butil-4-(2-nitro-etil)-benzeno (1,48 g, 7,14 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 70-1-23, em metanol (18 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (542 mg, 14,3 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (22 mL) e tetraidrofurano (11 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,7 mL, 15,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1 hora na

temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,5 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 71]

3-(3-(6-(3-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,17 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e cloreto de (6-(3-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (95 mg, 0,34 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 71-1-4, em tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada a trietilamina (47 μL, 0,34 mmol), que foi agitada por 3 horas a 50°C, sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o filtrado foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1) e adicionalmente purificado por

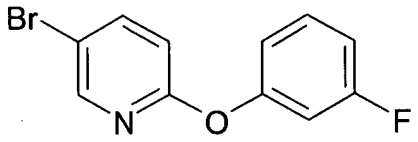
cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (33 mg, 33%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) (MH^+) 363,01 (MH^+)

O material de partida, cloreto de (6-(3-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 71-1-1]

5-Bromo-2-(3-flúor-fenóxi)-piridina



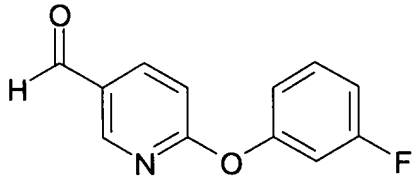
A uma solução de 3-fluorfenol (3,30 g, 29,4 mmols) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,41 g, 29,4 mmols, 50% em óleo), que foi agitada por 10 minutos a 0°C. A 2,5-dibromopiridina (4,64 g, 19,6 mmols) foi então adicionada a esta mistura, a 0°C, seguida por 7 horas e 45 minutos de agitação a 110°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (5,81 g, quant.).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):7,00-7,02 (1H, m), 7,08-7,13 (3H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J =

2,8, 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 71-1-2]

6-(3-Flúor-fenóxi)-piridina-3-carbaldeído

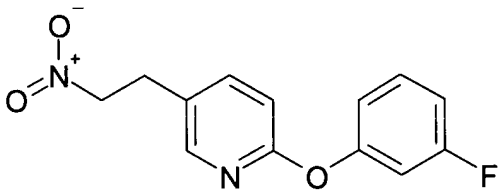


A uma solução de 5-bromo-2-(3-flúor-fenóxi)-piridina (5,81 g, 21,7 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 71-1-1, em éter dietílico (100 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (13,8 mL, solução a 1,57 M em *n*-hexano, 21,7 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 40 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (2,02 mL, 26,0 mmols) foi então adicionada à mistura, a -78°C, e agitada por 25 minutos à medida em que a temperatura era gradualmente elevada para 0°C. A água foi adicionada à solução de reação, a 0°C, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 5 : 1), para obter o composto do título (2,47 g, 52%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):6,91-7,01 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,98 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 71-1-3]

2-(3-Flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina



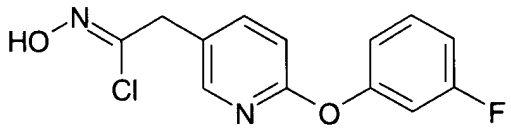
A uma solução de 6-(3-flúor-fenóxi)-piridina-3-carbaldeído (2,47 g, 11,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 71-1-2, em ácido acético (20 mL), foram adicionados o nitrometano (3,09 mL, 57,0 mmols) e o acetato de amônio (1,76 g, 22,8 mmols), que foi agitada por 6 horas a 100°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O boroidreto de sódio (681 mg, 17,1 mmols) foi adicionado a uma solução do resíduo em sulfóxido de dimetila (35 mL) e ácido acético (5 mL), que foi agitada por 40 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (1,96 g, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,30 (2H, t, J =

7,1 Hz), 4,61 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,86-6,94 (4H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 71-1-4]

Cloreto de (6-(3-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

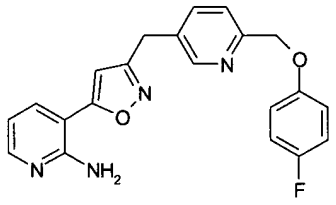


A uma solução de 2-(3-flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina (1,96 g, 7,47 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 71-1-3, em metanol (20 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (567 mg, 14,9 mmols), que foi agitada por 35 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O tetracloreto de titânio (IV) (1,81 mL, 16,4 mmols) foi adicionado, sob atmosfera de nitrogênio, a uma suspensão do resíduo em tetraidrofurano (20 mL) e cloreto de metileno (20 mL), e agitado por 1 hora e 15 minutos, a 0°C. A água foi adicionada à mistura de reação, a 0°C, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,1 g, quant.). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,77 (2H, s), 6,87-6,95 (4H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo 72]

3-(3-(6-(4-Flúor-fenoximetil)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 2-(4-flúor-fenoximetil)-5-(2-nitro-etil)-piridina (50,0 mg, 0,181 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 72-1-3, em metanol (5,00 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (13,7 mg, 0,362 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação, sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (4,00 mL) e o tetraidrofurano anidro (2,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (63,7 µL, 0,579 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e agitado por 40 minutos a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter um produto bruto (43,0 mg). A trietilamina (12,2 µL, 0,083 mmol) foi adicionada a uma solução deste produto bruto (23,0 mg) e 3-etinil-piridin-2-ilamina, descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 (3,44 mg, 0,029 mmol), em tetraidrofurano (5,00 mL), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas na temperatura

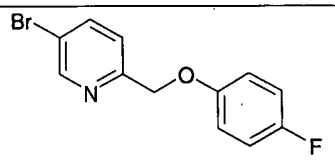
ambiente. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2), a mistura foi adicionalmente purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,62 mg, 25,4%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 377,18 (MH^+)

O material de partida, 2-(4-flúor-fenoximetil)-5-(2-nitro-etil)-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 72-1-1]

5-Bromo-2-(4-flúor-fenoximetil)-piridina



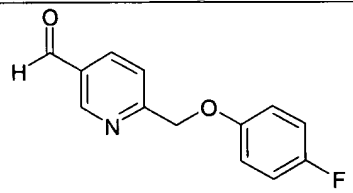
A uma solução de 4-fluorfenol (3,00 g, 26,8 mmols) em N,N-dimetilformamida (40,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,00 g, 25,0 mmols, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. Uma mistura de cloridrato de 5-bromo-2-clorometil-piridina (4,6 g, 22,3 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-2, e trietilamina (30,6 mL, 20,4 mmols) foi então adicionada à solução de reação, que foi agitada por 10 minutos na

temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (4,0 g, 63,6%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,10 (2H, s), 6,88-6,91 (2H, m), 6,95-6,99 (2H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,81-7,84 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 72-1-2]

6-(4-Flúor-fenoximetil)-piridina-3-carbaldeído



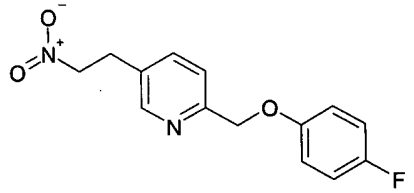
A uma solução de 5-bromo-2-(4-flúor-fenoximetil)-piridina (4,00 g, 14,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 72-1-1, em éter dietílico (100 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 6,13 mL, 15,6 mmols), sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 40 minutos a -78°C. A N,N-dimetilformamida (1,32 mL, 17,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, e agitada por 5 minutos a -78°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada

com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (1,00 g, 30,5%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm): 5,25 (2H, s), 6,91-7,02 (4H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,19-8,22 (1H, m), 9,04-9,05 (1H, m), 10,12 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 72-1-3]

2-(4-Flúor-fenoximetil)-5-(2-nitro-etil)-piridina



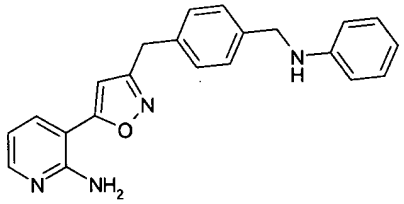
A uma solução de 6-(4-flúor-fenoximetil)-piridina-3-carbaldeído (500 mg, 1,30 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 72-1-2, em ácido acético (5,00 mL), foram adicionados o nitrometano (923 mg, 15,1 mmols) e o acetato de amônio (333 mg, 4,32 mmols) sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2 horas a 105°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida. O sulfóxido de dimetila (10,0 mL) e o ácido acético (600 μL) foram adicionados ao resíduo, e o boroidreto de sódio (131 mg, 3,46 mmols) foi então adicionado na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando

apropriadamente. Após 20 minutos de agitação, a água foi adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (50 mg, 8,38%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,36 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,40 (2H, s), 7,01-7,05 (2H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,75 (1H, s).

[Exemplo 73]

3-(3-(4-Fenilaminometil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-fenilaminometil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,546 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 73-1-6, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (41 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (104 μL, 0,748 mmol), que foi agitada por 7 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A

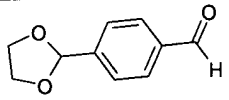
camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 - 1 : 2), para obter o composto do título (11 mg, 6%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,05 (2H, s), 4,32 (2H, s), 5,39 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,62-6,64 (2H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 7,15-7,23 (5H, m), 7,34-7,36 (2H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-fenilamino-metil-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 73-1-1]

4-[1,3] Dioxolan-2-ilbenzaldeído



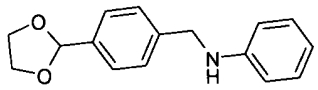
A uma solução de 2-(4-bromo-fenl)-1,3-dioxolano (8 g, 34,9 mmols) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (19,6 mL, solução a 2,67 M em hexano, 52,4 mmols), a -78°C. Após 1 hora de agitação a -78°C, a N-formilmorfolina (4,42 g, 38,4 mmols) foi adicionada à mistura, e agitada por 3 horas na mesma temperatura. Esta mistura foi separada em éter dietílico e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (6,3 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem ser

purificado.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,04-4,16 (4H, m), 5,89 (1H, s), 7,65-7,67 (2H, m), 7,90-7,92 (2H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 73-1-2]

(4-[1,3] Dioxolano-2-il-benzil)-fenil-amina

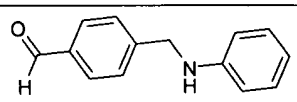


A uma solução de 4-[1,3] dioxolan-2-ilbenzaldeído (6,32 g, 35,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 73-1-1, anilina (2,08 mL, 35,5 mmols) e ácido acético (10,2 mL, 178 mmols), em tetraidrofurano (200 mL), foi adicionado o triacetoxiboroidreto de sódio (15 g, 71 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (4,16 g, 46%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02-4,15 (5H, m), 4,35 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,61-6,63 (2H, m),6,69-6,73 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,45-7,47 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 73-1-3]

4-Fenilaminometil-benzaldeído

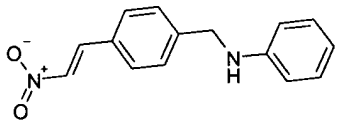


A uma solução em mistura de metanol e tetraidrofurano (1:1, 20 mL) de (4-[1,3] dioxolano-2-il-benzil)-fenil-amina (4,16 g, 16,3 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 73-1-2, foi adicionado o ácido clorídrico a 5N (20 mL). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,5 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem ser purificado.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,19 (1H, brs), 4,45 (2H, s),6,59-6,62 (2H, m), 6,72-6,76 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,84-7,87 (2H, m),10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 73-1-4]

(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzil)-fenil-amina



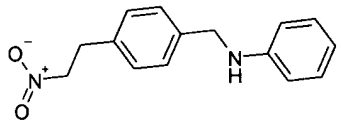
Uma mistura de 4-fenilaminometil-benzaldeído (3,5 g, 16,6 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 73-1-3, nitrometano (4,46 mL, 83 mmols), acetato de amônio (2,56 g, 33,2 mmols) e ácido acético (30 mL) foi agitada por 4 horas, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 10 : 1 - 4 : 1), para obter o composto do título (1,53 g, 36%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,16 (1H, brs), 4,42 (2H, m), 6,60-6,62 (2H, m), 6,72-6,76 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,45-7,47 (2H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 13,6Hz), 8,00 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 73-1-5]

(4-(2-Nitro-etil)-benzil)-fenil-amina

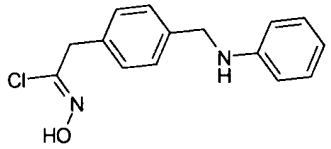


A uma solução de (4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzil)-fenil-amina (1,53 g, 6,02 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 73-1-4, em ácido acético (1,5 mL) e sulfóxido de dimetila (26 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (364 mg, 9,63 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,5 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem ser purificado.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,29-3,33 (2H,m), 4,32 (2H, s), 4,59-4,62 (2H, m), 6,61-6,63 (2H, m), 6,70-6,74 (1H, m), 7,15-7,20 (4H, m), 7,33-7,35 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 73-1-6]

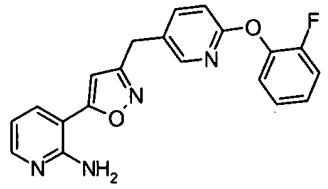
Cloreto de (4-fenilaminometil-fenil)-acetoidroximoíla



A uma solução de (4-(2-nitro-etil)-benzil)-fenil-amina (1,5 g, 5,66 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 73-1-5, em metanol (24 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (430 mg, 11,3 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (25 mL) e tetraidrofurano (12,5 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,99 mL, 18,1 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,5 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 74]

3-(3-(6-(2-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



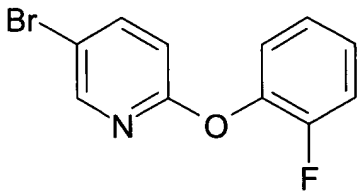
A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (9,0 mg, 0,076 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e cloreto de (6-(2-flúor-fenóxi)-piridina-3-il)-acetoidroximoíla (28 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 74-1-4, em tetraidrofurano (1 mL), foi adicionada a trietilamina (21 μL, 0,15 mmol), que foi agitada por 5 horas a 55°C. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada naquela temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título como um produto bruto. Este foi então purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético). A trietilamina foi adicionada para tornar o solvente básico quando concentrando a fase móvel, e o eluato foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com água para obter o composto do título (1,0 mg, 4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,01 (2H, s), 5,53 (2H, brs), 6,27 (1H, s), 6,73 (1H, dd, J = 4,9, 7,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14-7,25 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,8, 7,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,9, 4,9 Hz).

O material de partida, cloreto de (6-(2-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 74-1-1]

5-Bromo-2-(2-flúor-fenóxi)-piridina

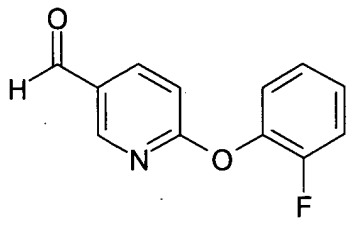


A uma mistura de 2-fluorfenol (2,1 g, 19 mmols), 2,5-dibromopiridina (3,0 g, 13 mmols) e N,N-dimetilformamida (30 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (730 mg, 15 mmols, 50% em óleo), a 0°C, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada por 5 horas a 110°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e então lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 15 : 1), para obter o composto do título (940 mg, 28%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,91-6,93 (1H, m), 7,16-7,24 (4H, m), 7,79 (1H, ddd, J = 0,6, 2,6, 8,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 0,6, 2,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 74-1-2]

6-(2-Flúor-fenóxi)-piridina-3-carbaldeído

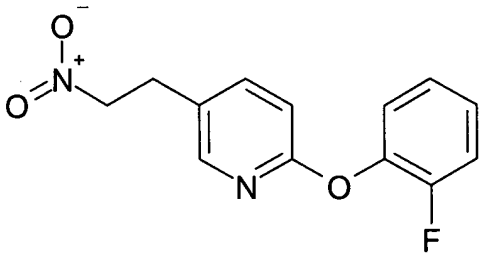


A uma mistura de 5-bromo-2-(2-flúor-fenóxi)-piridina (500 mg, 1,9 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 74-1-1, e tetraidrofurano (7 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (1,7 mL, solução a 1,5 M em *n*-hexano, 2,6 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C. A N, N-dimetilformamida (0,29 mL, 3,7 mmols) foi adicionada à mistura de reação nesta mesma temperatura, e a temperatura foi então gradualmente elevada para 0°C. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (210 mg, 53%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,12-7,15 (1H, m), 7,20-7,31 (4H, m), 8,22 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 0,6, 2,4 Hz), 9,99 (1H, d, J = 0,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 74-1-3]

2-(2-Flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina



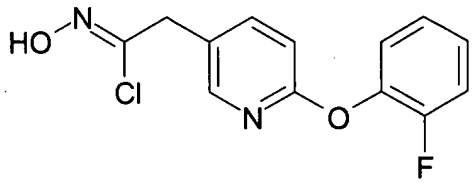
A uma mistura de 6-(2-flúor-fenóxi)-piridina-3-

carbaldeído (210 mg, 0,97 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 74-1-2, e ácido acético (3 mL) foram adicionados o nitrometano (0,39 mL, 7,3 mmols) e o acetato de amônio (220 mg, 2,9 mmols), que foi agitada por 3 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada a ela, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. Uma mistura de sulfóxido de dimetila (3 mL) e ácido acético (0,2 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, e o boroidreto de sódio (58 mg, 1,5 mmol) foi adicionado à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (150 mg, 61%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,28 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-7,24 (4H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 74-1-4]

Cloreto de (6-(2-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

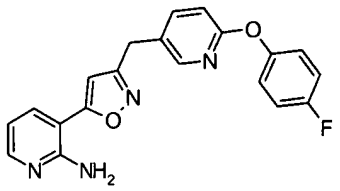


A uma mistura de 2-(2-flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina (150 mg, 0,59 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 74-1-3, e metanol (1,5 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (45 mg, 1,2 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida. O cloreto de titânio (IV) (140 µL, 1,3 mmol) foi adicionado a -78°C a uma mistura do resíduo resultante, cloreto de metileno (2 mL) e tetraidrofurano (1 mL), e agitado por 80 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, a água (1 mL) foi adicionada, e a temperatura foi gradualmente elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água até que o pH fosse 5, e então lavada com cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (160 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,74 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-7,25 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo 75]

3-(3-(6-(4-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



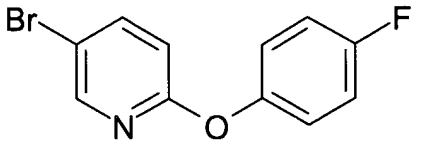
A uma mistura de cloreto de (6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (25 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 75-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2-ilamina (6,0 mg, 0,051 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (21 μL, 0,15 mmol), que foi agitada por 5 horas a 55°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada a ela nesta temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (5,9 mg, 32%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 5,41 (2H, br s), 6,27 (1H, s), 6,73 (1H, dd, J = 4,8, 7,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06-7,12 (4H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 1,7, 4,9 Hz).

O material de partida, cloreto de (6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 75-1-1]

5-Bromo-2-(4-flúor-fenóxi)-piridina

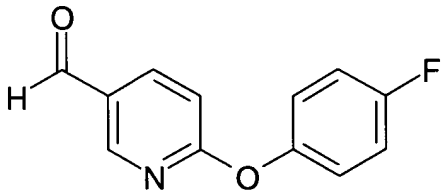


A uma mistura de 4-fluorfenol (2,1 g, 19 mmols), 2,5-dibromopiridina (3,0 g, 13 mmols) e N,N-dimetilformamida (30 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (730 mg, 15 mmols, 50% em óleo), a 0°C, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada por 5 horas a 110°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada a ela, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água duas vezes, e então lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 15 : 1), para obter o composto do título (2,6 g, 75%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,83-6,85 (1H, m), 7,09 (4H, d, J = 6,4 Hz), 7,76-7,79 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J = 0,6, 2,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 75-1-2]

6-(4-Flúor-fenóxi)-piridina-3-carbaldeído



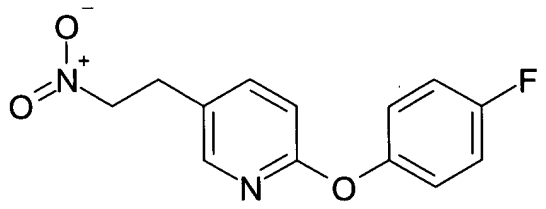
A uma mistura de 5-bromo-2-(4-flúor-fenóxi)-piridina (940 mg, 3,5 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 75-1-1, e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado

o *n*-butil lítio (1,7 mL, solução a 1,5 M em *n*-hexano, 2,6 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 30 minutos nesta temperatura. A N, N-dimetilformamida (0,54 mL, 7,0 mmols) foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, e a temperatura foi gradualmente elevada para 0°C. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (280 mg, 36%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,04-7,06 (1H, m), 7,13-7,15 (4H, m), 8,20 (1H, ddd, J = 0,9, 2,4, 8,6 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 0,6, 2,4 Hz), 9,99 (1H, d, J = 0,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 75-1-3]

2-(4-Flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina



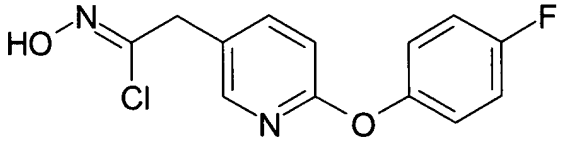
A uma mistura de 6-(4-flúor-fenóxi)-piridina-3-carbaldeído (150 mg, 0,69 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 75-1-2, e ácido acético (2 mL) foram adicionados o nitrometano (0,28 mL, 5,2 mmols) e o acetato de amônio (160 mg, 2,1 mmols), que foi agitada por 3 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada a ela, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto

de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. Uma mistura de sulfóxido de dimetila (3 mL) e ácido acético (0,2 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, e o boroidreto de sódio (42 mg, 1,1 mmol) foi adicionado, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos nesta temperatura. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (130 mg, 70%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,28 (2H, t, J = 7,1Hz), 4,60 (2H, t, J = 7,1Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,4, 8,4 Hz), 7,09 (4H, d, J = 6,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 75-1-4]

Cloreto de (6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

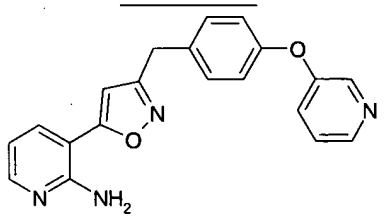


A uma mistura de 2-(4-flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-piridina (120 mg, 0,46 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 75-1-3, e metanol (2 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (35 mg, 0,91 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma

pressão reduzida. Uma mistura de cloreto de metileno (2 mL) e tetraidrofurano (1 mL) foi adicionada ao resíduo, e o cloreto de titânio (IV) (110 μL, 1,0 mmol) foi adicionado à mistura de reação, a -78°C, e agitado por 100 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, a água (1 mL) foi adicionada, e a temperatura foi gradualmente elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água até que o pH fosse 5, e então lavada com cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (130 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 76]

3-(3-(4-(Piridin-3-ilóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(4-(2-nitro-etil)-fenóxi)-piridina (819 mg, 3,35 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 76-1-3, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (254 mg, 6,70 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 ml) e o tetraidrofurano anidro

(7,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (1,18 mL, 10,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A solução de bicarbonato de sódio e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (°C), que foi então filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi extraída com acetato de etila, e esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter um produto bruto (400 mg). A trietilamina (142 μL, 1,02 mmol) foi adicionada a uma solução deste produto bruto (250 mg) e 3-etinil-piridin-2-ilamina, descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 (40,0 mg, 0,339 mmol), em tetraidrofurano (5,00 mL), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), a mistura foi adicionalmente purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (11,7 mg, 10,0%) como um sal de ácido

ditrifluoracético.

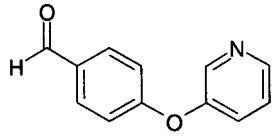
MS m/e (ESI) 345,13 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 4,17 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,06-7,10 (1H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,48-8,50 (2H, m), 7,94-7,98 (1H, m), 8,04-8,06 (1H, m), 8,08-8,11 (1H, m), 8,37-8,39 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 5,6Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,8Hz).

O material de partida, 3-(4-(2-nitro-etil)-fenóxi)-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 76-1-1]

4-(Piridina-3-ilóxi)-benzaldeído

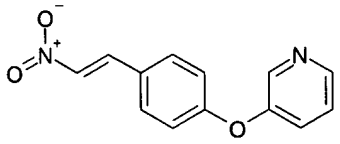


A uma solução de 3-hidroxipiridina (3,00 g, 31,5 mmols) e 4-fluorbenzaldeído (5,08 g, 41,0 mmols), em N, N-dimetilformamida (30,0 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (8,71 g, 63,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 17 horas a 70°C. A mistura de reação foi então esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada a ela, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (1,70 g, 27,1%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,09-7,11 (2H, s), 7,35-7,39 (1H, m), 7,41-7,44 (1H, m), 7,88-7,91 (2H, m), 8,48-8,51 (2H, m), 9,96 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 76-1-2]

3-(4-((*E*)-2-Nitro-vinil)-fenóxi)-piridina

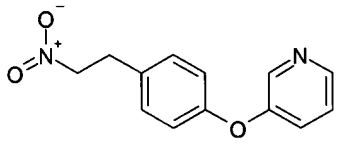


A uma solução de 4-(piridina-3-ilóxi)-benzaldeído (1,70 g, 8,53 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 76-1-1, em ácido acético (17,0 mL), foram adicionados o nitrometano (2,60 g, 42,7 mmols) e o acetato de amônio (1,32 g, 17,1 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 3 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,00 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,12-7,14 (2H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,91-7,94 (2H, m), 8,16-8,19 (2H, m), 8,46-8,47 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 76-1-3]

3-(4-(2-Nitro-etil)-fenóxi)-piridina



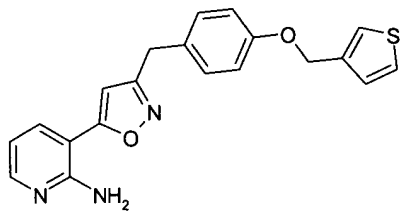
A uma solução de 3-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenóxi)-piridina (2,00 g, 8,26 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 76-1-2, e ácido acético (2,00 mL), em sulfóxido de dimetila (15,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio

(500 mg, 13,2 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (819 mg, 40,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,26 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,88 (2H, t, J = 6,8Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,68-7,76 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,2Hz).

[Exemplo 77]

3-(3-(4-(Tiofen-3-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(tiofen-3-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,532 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 77-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (185 μL, 1,33 mmol), que foi

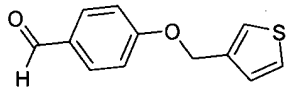
agitada por 3 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1 - 1 : 1), para obter o composto do título (46 mg, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,41 (2H, brs), 6,24 (1H, s), 6,69-6,72 (1H, m), 6,93-6,95 (2H, m), 7,14-7,15 (1H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,13-8,14 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(tiofen-3-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 77-1-1]

<u>4-(Tiofen-3-ilmetóxi)-benzaldeído</u>



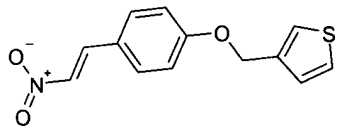
A uma solução de azodicarboxilato de dietila (16,1 mL, 40,9 mmols) em tetraidrofurano (250 mL) foram adicionados o 4-hidroxibenzaldeído (5 g, 40,9 mmols), o 3-tiofeno metanol (3,86 mL, 40,9 mmols) e a PS-trifenilfosfina (29 g, 1,41 mmol/g, 40,9 mmols). Esta mistura foi agitada por 7 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto

do título (3,61 g, 40%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,17 (2H, s), 7,07-7,09 (2H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,35-7,39 (2H,m), 7,84-7,86 (2H, m), 9,90 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 77-1-2]

3-(4-((*E*)-2-Nitro-vinil)-fenoximetil)-tiofeno

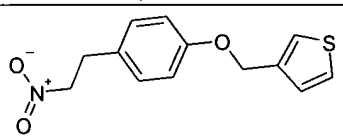


Uma mistura de 4-(tiofen-3-ilmetóxi)-benzaldeído (3,61 g, 16,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 77-1-1, nitrometano (4,44 mL, 82,5 mmols), acetato de amônio (2,54 g, 33 mmols) e ácido acético (36 mL) foi agitada por 5 horas, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,1 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,14 (2H, s), 7,01-7,03 (2H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,34-7,35 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,96-8,00 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 77-1-3]

3-(4-(2-Nitro-etil)-fenoximetil)-tiofeno



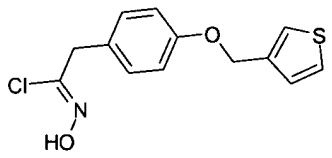
A uma solução de 3-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-tiofeno (4,1 g, 15,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 77-1-2, em ácido acético (4,1 mL) e sulfóxido de

dimetila (70 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (950 mg, 25,1 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (1,93 g, 47%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,24-3,28 (2H, m), 4,55-4,59 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,91-6,93 (2H, m), 7,11-7,15 (3H, m), 7,31-7,32 (1H, m), 7,34-7,36 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 77-1-4]

Cloreto de (4-(tiofen-3-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla

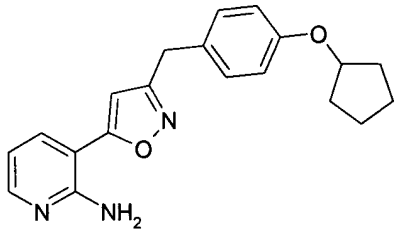


A uma solução de 3-(4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-tiofeno (1 g, 3,8 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 77-1-3, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (289 mg, 7,6 mmols). Esta mistura foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidrofurano (8 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,34 mL, 12,2 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1 hora na

temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,1 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 78]

3-(3-(4-Ciclopentilóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



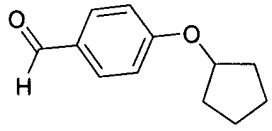
A uma solução de cloreto de (4-ciclopentilóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,592 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 78-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina, descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 (45 mg, 0,378 mmol), em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (206 μL, 1,48 mmol), que foi agitada por 3 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (44 mg, 22%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,57-1,75 (2H, m), 1,75-1,92 (6H, m), 3,98 (2H, s), 4,71-4,75 (1H, m), 5,39 (2H, brs), 6,24 (1H, s), 6,69-6,72 (1H, m), 6,82-6,85 (2H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,12-8,14 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-ciclopentilóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 78-1-1]

4-Ciclopentilóxi-benzaldeído

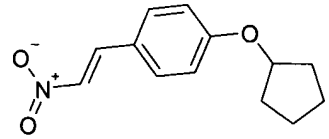


A uma solução de azodicarboxilato de dietila (16,1 mL, 40,9 mmols) em tetraidrofurano (250 mL) foram adicionados o 4-hidroxibenzaldeído (5 g, 40,9 mmols), o ciclopentanol (3,71 mL, 40,9 mmols) e a trifenilfosfina (10,7 g, 40,9 mmols). Esta mistura foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (4,36 g, 56%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,61-1,70 (2H, m), 1,77-2,00 (6H, m), 4,84-4,87 (1H, m), 6,95-6,98 (2H, m), 7,80-7,83 (2H, m), 9,87 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 78-1-2]

1-Ciclopentilóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil-benzeno

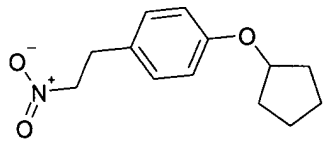


Uma mistura de 4-ciclopentilóxi-benzaldeído (4,36 g, 22,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 78-1-1, nitrometano (6,16 mL, 115 mmols), acetato de amônio (3,53 g, 33 mmols) e ácido acético (45 mL) foi agitada por 14 horas, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,8 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,61-1,66 (2H, m), 1,78-1,97 (6H, m), 4,80-4,84 (1H, m), 6,90-6,93 (2H, m), 7,46-7,53 (3H, m), 7,96-7,99 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 78-1-3]

1-Ciclopentilóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno



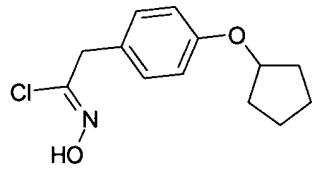
A uma solução de 1-ciclopentilóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil-benzeno (4,8 g, 20,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 78-1-2, em ácido acético (4,8 mL) e sulfóxido de dimetila (82 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (1,23 g, 32,6 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (3,24 g, 68%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,59-1,65 (2H, m), 1,76-1,92 (6H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 4,55-4,58 (2H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 7,07-7,11 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 78-1-4]

Cloreto de (4-ciclopentilóxi-fenil)-acetoidroximoíla

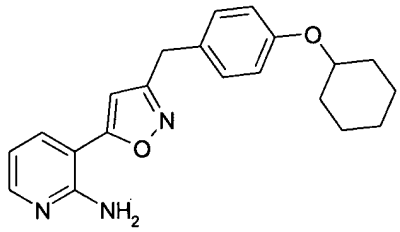


A uma solução de 1-ciclopentilóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno (1 g, 4,26 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 78-1-3, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (356 mg, 9,37 mmols). Esta mistura foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidro-furano (8 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,03 mL, 9,37 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,1 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem

purificação adicional.

[Exemplo 79]

3-(3-(4-Cicloexilóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



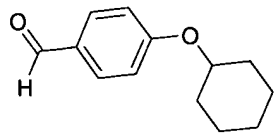
A uma solução de cloreto de (4-cicloexilóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,56 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 79-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (42 mg, 0,357 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (195 μL, 1,4 mmol), que foi agitada por 4 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1 - 2 : 1), para obter o composto do título (37 mg, 19%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,29-1,41 (3H, m), 1,47-1,56 (3H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 1,96-1,99 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,18-4,24 (1H, m), 5,38 (2H, brs), 6,25 (1H, s), 6,69-6,72 (1H, m), 6,85-6,88 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,13-8,14 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-cicloexilóxi-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 79-1-1]

4-Cicloexilóxi-benzaldeído

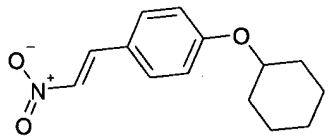


A uma solução de azodicarboxilato de dietila (16,1 mL, 40,9 mmols) em tetraidrofurano (250 mL) foram adicionados o 4-hidroxibenzaldeído (5 g, 40,9 mmols), o cicloexanol (4,31 mL, 40,9 mmols) e a trifenilfosfina (10,7 g, 40,9 mmols). Esta mistura foi agitada por 30 horas na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (2,84 g, 34%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,31-1,46 (4H, m), 1,53-1,63 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 6,97-7,00 (2H, m),7,80-7,84 (2H, m), 9,87 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 79-1-2]

1-Cicloexilóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno



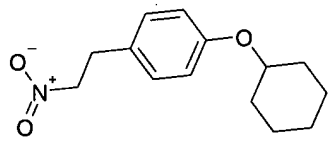
Uma mistura de 4-cicloexilóxi-benzaldeído (2,84 g, 13,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 79-1-1, nitrometano (3,74 mL, 69,5 mmols), acetato de amônio (2,14 g, 27,8 mmols) e ácido acético (30 mL) foi agitada por 14 horas, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída

com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,3 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,34-1,45 (3H, m), 1,51-1,61 (3H, m), 1,80-1,82 (2H, m), 1,98-2,00 (2H, m), 4,31-4,36 (1H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,45-7,50 (2H, m),7,53-7,57 (1H, m), 7,96-7,99 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 79-1-3]

1-Cicloexilóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno



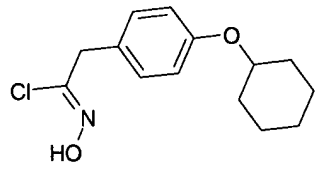
A uma solução de 1-cicloexilóxi-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (3,3 g, 13,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 79-1-2, em ácido acético (3,3 mL) e sulfóxido de dimetila (55 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (793 mg, 21 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (1,45 g, 44%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,26-1,43 (3H, m), 1,46-1,58 (3H, m), 1,79-1,81 (2H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 4,17-4,24 (1H, m), 4,55-4,58 (2H, m),

6,83-6,87 (2H, m), 7,08-7,10 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 79-1-4]

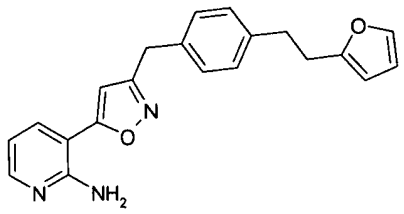
Cloreto de (4-cicloexilóxi-fenil)-acetoidroximoíla



A uma solução de 1-cicloexilóxi-4-(2-nitro-etil)-benzeno (1,45 g, 5,82 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 79-1-3, em metanol (17 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (442 mg, 11,6 mmols). Esta mistura foi agitada por 2 horas, na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (24 mL) e tetraidrofurano (12 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (1,41 mL, 12,8 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. Esta mistura foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,5 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 80]

3-(3-(4-(2-Furan-2-il-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



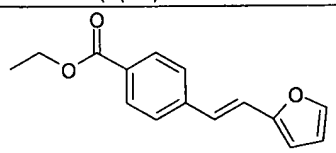
A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (33,1 mg, 0,281 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano anidro (5 mL) foi adicionado o cloreto de (4-(2-furan-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla (224 mg, 0,85 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-7, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (0,24 mL, 1,7 mmol) foi então adicionada, gota a gota, seguida por 1,5 hora de agitação a 60°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 9, então 3 : 7), para obter o composto do título (39,6 mg, 40,8%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,88-2,98 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,41 (2H, brs), 5,97 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,25 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 2,0, 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(2-furan-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 80-1-1]

Éster etílico do ácido 4-((E)-2-furan-2-il-vinil)-benzóico

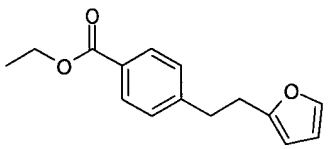


O hidreto de sódio a 60% (0,48 g, 12 mmols) foi suspenso em tetraidrofurano anidro (10 mL), sob atmosfera de nitrogênio, e o 4-etoxicarbonil benzilfosfonato de dietila (3,6 g, 12 mmols), preparado a partir do benzoato de 4-bromometila e o fosfito de trietila, de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 93-1-1, foi adicionado, na temperatura ambiente, e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. O furfural (1 g, 10,4 mmols) foi então adicionado na temperatura ambiente, e agitado por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila sobre um banho de gelo (0°C). A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1:20), para obter o composto do título (1,07 g, 42%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (3H, t, J = 5,2Hz), 4,38 (2H, q, J = 5,2Hz),6,40-6,48 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 16 Hz), 7,05 (1H, d, J = 16 Hz), 7,43 (1H, m), 7,50 (2H, dd, J = 2,0, 6,4Hz), 8,01 (2H, dd, J = 2,0, 6,4Hz).

[Exemplo de Manufatura 80-1-2]

Éster etílico do ácido 4-(2-furan-2-il-etil)-benzóico

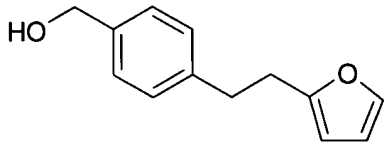


A uma solução de éster etílico do ácido 4-((E)-2-furan-2-il-vinil)-benzóico (1,07 g, 4,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-1, em tetraidrofurano anidro (25 mL), foi adicionado o paládio-carbono a 10% (50% de hidrato, 500 mg), que foi agitada por 2 horas, sob uma atmosfera de hidrogênio, na temperatura ambiente. O produto de reação foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (éter *t*-butilmetílico : heptano = 5 : 95), para obter o composto do título (706 mg, 65,4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,90-3,08 (4H, m), 4,36 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,94 (1H, m), 6,26 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,32 (1H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 80-1-3]

(4-(2-Furan-2-il-etil)-fenil)-metanol



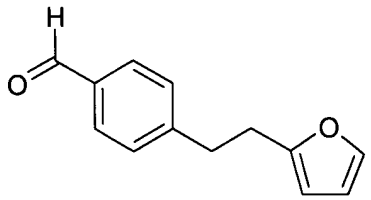
A uma solução de éster etílico do ácido 4-(2-furan-2-il-etil)-benzóico (706 mg, 2,89 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-2, em tetraidrofurano anidro (10 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 0,97 M em tolueno, 7,45 mL, 7,23 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos de agitação, a solução aquosa a

15% de tartarato de potássio sódio (40 mL) foi adicionada à solução de reação, e agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O acetato de etila (100 mL) foi adicionado, e a camada orgânica e a camada de água foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (580 mg, 99%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,58 (1H, t, J = 6,0Hz), 2,90-3,00 (4H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,96 (1H,m), 6,27 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,32 (1H,m).

[Exemplo de Manufatura 80-1-4]

4-(2-Furan-2-il-etil)-benzaldeído



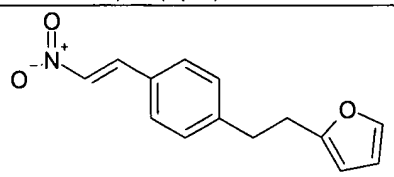
A uma solução de (4-(2-furan-2-il-etil)-fenil)-metanol (580 mg, 2,87 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-3, em acetato de etila (50 mL), foi adicionado o dióxido de manganês ativado (8 g, 92 mmols), que foi agitada por 12 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi filtrada por sucção através de um recheio de Celite, e lavada com acetato de etila (50 mL). O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (480 mg, 83,5%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,94-3,08 (4H, m), 5,96 (1H,m), 6,27 (1H,m), 7,32 (3H, d, J = 8,0Hz), 7,80

(2H, d, J = 8,0Hz), 9,98 (1H,s).

[Exemplo de Manufatura 80-1-5]

4-(2-Furan-2-il-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

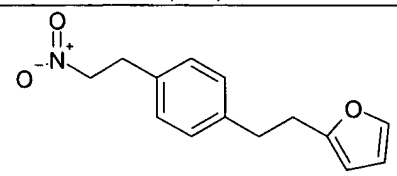


A uma solução de 4-(2-furan-2-il-etil)-benzaldeído (480 mg, 2,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-4, em ácido acético (5 mL), foram adicionados o nitrometano (732 mg, 12 mmols) e o acetato de amônio (370 mg, 4,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 120°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (554 mg, 95%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,90-3,08 (4H, m), 5,95 (1H, m), 6,27 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,32 (1H,m), 7,46 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,57 (1H, d, J = 13,6Hz), 7,99 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 80-1-6]

4-(2-Furan-2-il-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno



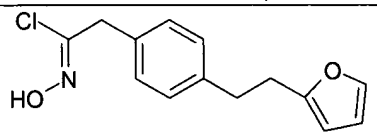
A uma solução de 4-(2-furan-2-il-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (554 mg, 2,28 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-5, e ácido acético (0,5 mL), em

tetraidrofurano-sulfóxido de dimetila mistos (1:1, 10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (129 mg, 3,42 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada, gota a gota, a esta solução de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (éter *t*-butilmetílico : heptano = 5 : 95), para obter o composto do título (300 mg, 53%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,88-2,96 (4H, m), 3,29 (2H, t, J = 7,2Hz), 4,59 (2H, t, J = 7,2Hz), 5,95 (1H, m), 6,27 (1H, m), 7,10-7,16 (4H, m), 7,32 (1H, m)

[Exemplo de Manufatura 80-1-7]

Cloreto de (4-(2-furan-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla



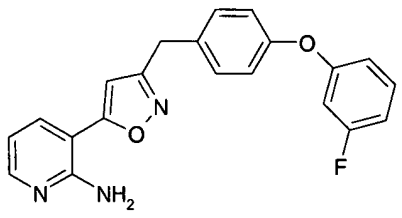
A uma solução de 4-(2-furan-2-il-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno (300 mg, 1,22 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-6, em metanol (5 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (92,7 mg, 2,44 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno

anidro (7 mL) e o tetraidrofurano anidro (3 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (2,7 mL, solução a 1 M em diclorometano, 2,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 45 minutos, a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. Esta camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (324 mg, 100%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,88-2,96 (4H, m), 3,77 (2H, s), 5,96 (1H, m), 6,27 (1H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, m), 7,36 (1H, s).

[Exemplo 81]

3-(3-(4-(3-Flúor-fenóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-(3-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (290 mg, 1,04 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 81-1-2, e 3-etinil-piridin-2-ilamina, descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 (50,0 mg, 0,423 mmol), em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (177 µL, 1,27 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então

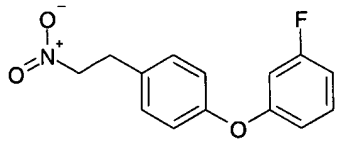
extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (38,7 mg, 25,3%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,05 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,70 (1H, dd, J = 3,2, 8,0Hz), 6,79-6,93 (2H, m), 6,84 (1H, s), 6,95 (1H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,37-7,43 (3H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,6, 8,0Hz), 8,08-8,10 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(3-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 81-1-1]

1-(3-Flúor-fenóxi)-4-(2-nitro-etil)-benzeno



A uma solução de 3-fluorfenol (5,43 g, 48,4 mmols) e 4-fluorbenzaldeído (3,00 g, 24,2 mmols), em N,N-dimetil-formamida (30,0 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (10,1 g, 72,5 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 16 horas, a 80°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel

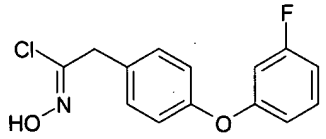
(acetato de etila : heptano = 1 : 15 → 1 : 10), para obter uma mistura com o material de partida (6,00 g). A uma solução desta mistura (6,0 g) em ácido acético (50,0 mL) foram adicionados o nitrometano (6,78 g, 111 mmols) e o acetato de amônio (3,42 g, 44,4 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas, a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter um produto bruto (5,5 g). A uma solução deste produto bruto (5,5 g) e ácido acético (5,00 mL) em sulfóxido de dimetila (40,0 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (1,28 g, 33,9 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (2,10 g, 37,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,24 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,86 (2H, t, J = 6,8Hz), 6,78-6,85 (2H, m),

6,94-6,98 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,40-7,42 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 81-1-2]

Cloreto de (4-(3-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla



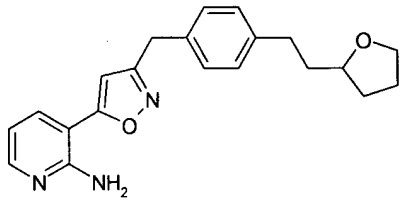
A uma solução de 1-(3-flúor-fenóxi)-4-(2-nitro-etil)-benzeno (500 mg, 1,91 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 81-1-1, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (145 mg, 3,82 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (525 μL, 4,78 mmols) foi adicionado, gota à gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (490 mg, 91,7%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,83 (2H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,38-7,45 (1H, m), 11,75

(1H, s).

[Exemplo 82]

3-(3-(4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



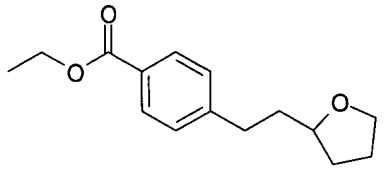
A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina, descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 (43,7 mg, 0,37 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL), foi adicionado o cloreto de (4-(2-tetraidrofuran-2-il-etil) fenil)-acetoidroximoíla (300 mg, 1,12 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-6, em tetraidrofurano anidro (5 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (0,31 mL, 2,24 mmols) foi então adicionada, gota à gota, e agitada por 2 horas, a 60°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 9, então 3 : 7), para obter o composto do título (68 mg, 53%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 4,02 (2H, s), 5,41 (2H, brs), 6,25 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 7,16-7,24 (4H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,13 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(2-tetraidrofuran-2-il-etil) fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 82-1-1]

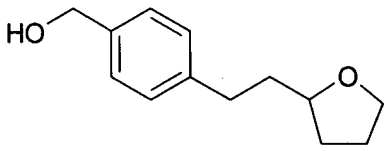
Éster etílico do ácido 4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzóico



A uma solução de éster etílico do ácido 4-((E)-2-furan-2-il-vinil)-benzóico (2,2 g, 9,39 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-1, em tetraidrofurano anidro (25 mL), foi adicionado o paládio-carbono a 10% (50% de hidrato, 1 g), que foi agitada por 6 horas, sob uma atmosfera de hidrogênio, na temperatura ambiente. O líquido de reação foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,2 g, 100%) como um produto bruto.

[Exemplo de Manufatura 82-1-2]

(4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-fenil)-metanol



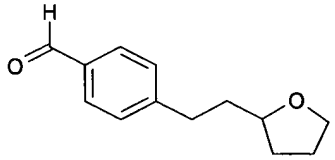
A uma solução de éster etílico do ácido 4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzóico (2,2 g , 9,39 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-1, em tetraidrofurano anidro (20 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 0,97 M em tolueno, 24,2 mL, 23,5 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de

nitrogênio. Após agitar por 30 minutos, a solução aquosa a 15% de tartarato de potássio sódio (100 mL) foi adicionada ao líquido de reação, e agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Após adição de acetato de etila (200 mL), a camada orgânica e a camada de água foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 9), para obter o composto do título (600 mg, 31%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,63 (1H, t, J = 6,0Hz), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 82-1-3]

4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzaldeído



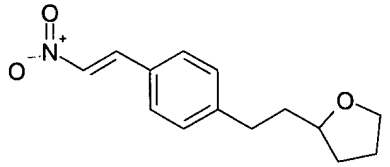
A uma solução de (4-(2-tetraidrofuran-2-il)-etil)-fenil)-metanol (600 mg, 2,91 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-2, em acetato de etila (50 mL), foi adicionado o dióxido de manganês ativo (10 g, 115 mmols), que foi agitada por 12 horas na temperatura ambiente. O líquido de reação foi filtrado por sucção através de um recheio de Celite e lavado com acetato de etila (50 mL). O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter

o composto do título (565 mg, 95%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,0Hz), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 82-1-4]

4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

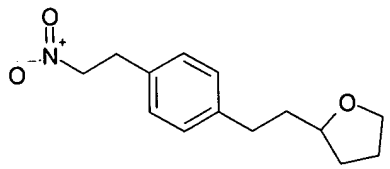


A uma solução de 4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzaldeído (565 mg, 2,77 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-3, em ácido acético (10 mL), foram adicionados o nitrometano (1,69 g, 27,7 mmols) e o acetato de amônio (427 mg, 5,54 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 120°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (646 mg, 94%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,57 (1H, d, J = 13,6Hz), 7,99 (1H, d, J = 13,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 82-1-5]

4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno

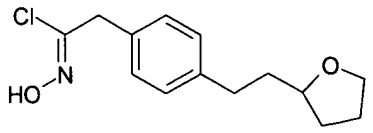


A uma solução de 4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (646 mg, 2,61 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-4, e ácido acético (0,6 mL), em tetraidrofurano-sulfóxido de dimetila mistos (1:1, 10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (148 mg, 3,92 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH-sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 8), para obter o composto do título (421 mg, 65%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,29 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,70-3,90 (3H, m), 4,59 (2H, t, J = 7,2Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4Hz)

[Exemplo de Manufatura 82-1-6]

Cloreto de (4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-fenil)-acetoidroximoíla

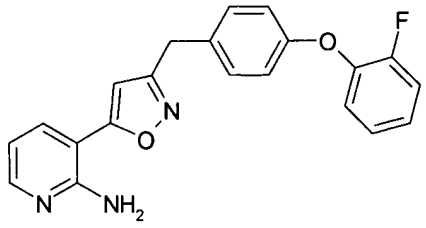


A uma solução de 4-(2-(tetraidrofuran-2-il)-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno (421 mg, 1,69 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-5, em metanol (5 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (128 mg, 3,38 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno anidro (10 mL) e o tetraidrofurano anidro (5 mL) foram adicionados ao resíduo. Um cloreto de titânio (IV) (solução a 1 M em diclorometano, 3,7 mL, 3,72 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 45 minutos, a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (445 mg, 98%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m),3,77 (2H, s), 7,18 (4H, brs), 7,51 (1H, brs).

[Exemplo 83]

3-(3-(4-(2-Flúor-fenóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



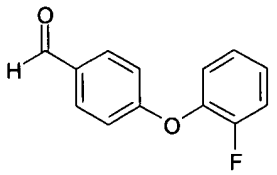
A uma solução de cloreto de (4-(2-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (290 mg, 1,04 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 83-1-3, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50,0 mg, 0,423 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (10,0 mL), foi adicionada a trietilamina (177 μL, 1,27 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (57,0 mg, 37,3%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,81-6,72 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 7,87-7,89 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(2-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 83-1-1]

4-(2-Flúor-fenóxi)-benzaldeído

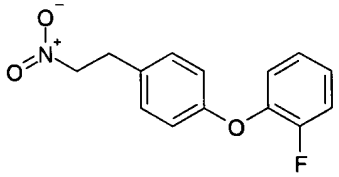


A uma solução de 2-fluorfenol (5,43 g, 48,4 mmols) e 4-fluorbenzaldeído (3,00 g, 24,2 mmols), em N,N-dimetilformamida (30,0 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (10,1 g, 72,5 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 16 horas, a 80°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 15 → 1 : 10), para obter o composto do título (5,20 g, 99,4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,04 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,17-7,24 (4H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,8Hz), 9,91 (1H, s)

[Exemplo de Manufatura 83-1-2]

1-(2-Flúor-fenóxi)-4-(2-nitro-etil)-benzeno



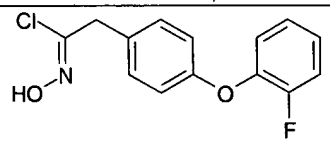
A uma solução de 4-(2-flúor-fenóxi)-benzaldeído (3,00 g, 13,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 83-1-1, em ácido acético (30,0 mL), foram adicionados o nitrometano (4,24 g, 69,5 mmols) e o acetato de amônio (2,14 g, 27,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada

por 3 horas, a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter um produto bruto (3,60 g). A uma solução deste produto bruto (3,60 g) e ácido acético (3,00 mL) em sulfóxido de dimetila (50,0 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (789 mg, 20,9 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10 → 1 : 5), para obter o composto do título (1,80 g, 49,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,20 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,83 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,20-7,29 (4H, m), 7,36-7,41 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 83-1-3]

Cloreto de (4-(2-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla

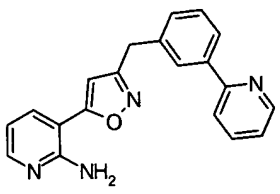


A uma solução de 1-(2-flúor-fenóxi)-4-(2-nitro-etil)-benzeno (1,80 g, 6,89 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 83-1-2, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (524 mg, 13,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (5,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (1,74 mL, 15,8 mmols) foi adicionado, gota à gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,00 g, 51,9%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,79 (2H, s), 6,93-6,95 (2H, m), 7,16-7,27 (5H, m), 7,28-7,42 (1H, m), 11,73 (1H, s).

[Exemplo 84]

3-(3-(3-Piridin-2-il-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de (3-(piridin-2-il)-

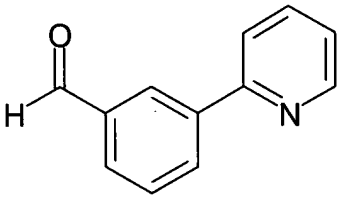
fenil)-acetoidroximoíla (100 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 84-1-3, e tetraidrofurano (2 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2-ilamina (10 mg, 0,20 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (71 μL, 0,51 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2,5 horas a 55°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e a água foi adicionada nesta temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título como um produto bruto. Este foi então purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água, contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (7,2 mg, 15%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 329,20 (MH^+)

O material de partida, cloreto de (3-(piridin-2-il)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 84-1-1]

3-Piridin-2-il-benzaldeído



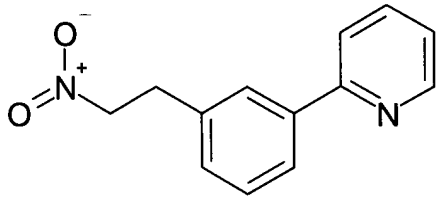
A uma mistura de 3-bromobenzaldeído (930 mg, 5,0 mmols) e tolueno (10 mL) foram adicionados o tri-*n*-butil (2-

piridil) estanho (2,1 g, 5,6 mmols) e o cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (350 mg, 0,50 mol), e a mistura de reação foi refluxada por 5 horas. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e a solução aquosa saturada de fluoreto de potássio (1 mL) foi adicionada nesta temperatura e agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, que foi então filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (530 mg, 58%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,28-7,32 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,80-7,82 (2H, m), 7,93-7,95 (1H, m), 8,29-8,31 (1H, m), 8,50-8,51 (1H, m), 8,72-8,74 (1H, m), 10,12 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 84-1-2]

2-(3-(2-Nitro-etil)-fenil)-piridina



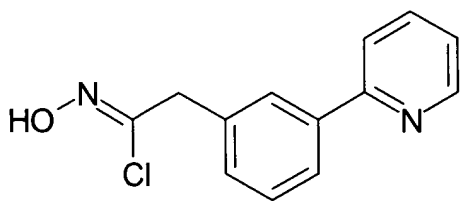
A uma mistura de 3-piridin-2-il-benzaldeído (290 mg, 1,6 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 84-1-1, e ácido acético (5 mL) foram adicionados o nitrometano (0,65 mL, 12 mmols) e o acetato de amônio (370 mg, 4,8 mmols), que foi agitada por 2 horas a 100°C. A mistura de reação foi

esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. Uma mistura de sulfóxido de dimetila (6 mL) e ácido acético (0,4 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, e o boroidreto de sódio (97 mg, 2,6 mmols) foi adicionado, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos na mesma temperatura. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (260 mg, 71%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,41 (2H, t, J = 7,5Hz), 4,67 (2H, t, J = 7,5Hz), 7,24-7,27 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,70-7,79 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,90 (1H, s), 8,68-8,70 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 84-1-3]

Cloreto de (3-(piridin-2-il)-fenil)-acetoidroximoíla

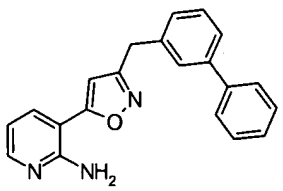


A uma mistura de 2-(3-(2-nitro-etil)-fenil)-piridina (260 mg, 1,1 mmol), descrita no Exemplo de Manufa-

tura 84-1-2, e metanol (4 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (86 mg, 2,3 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. Uma mistura de cloreto de metileno (6 mL) e tetraidrofurano (3 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, e o cloreto de titânio (IV) (400 μL, 3,6 mmols) foi adicionado à mistura de reação, a -78°C, e agitado por 60 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e a solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada nesta temperatura, seguida por água e acetato de etila. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e a camada orgânica do filtrado foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e foi então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (160 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 85]

3-(3-Bifenil-3-ilmetil-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de bifenil-3-il-acetoidroximoíla (120 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 85-1-3, e tetraidrofurano (6 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2-ilamina (28 mg, 0,24 mmol), descrita no

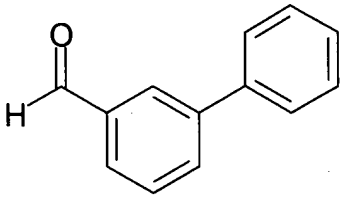
Exemplo de Manufatura 1-2-3, e a trietilamina (200 μL, 1,4 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2,5 horas, a 55°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada nesta temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (27 mg, 34%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,13 (2H, s), 5,41 (2H, br s), 6,28 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 4,9, 7,7Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,33-7,37 (1H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 7,50 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,8, 7,7Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,7, 4,9Hz).

O material de partida, cloreto de bifenil-3-il-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 85-1-1]

3-Fenil-benzaldeído



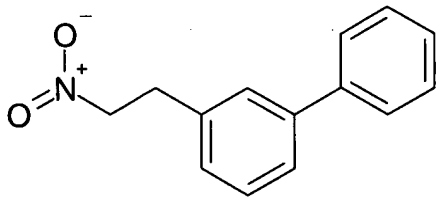
A uma mistura de 3-bromobifenila (0,50 mL, 3,0 mmols) e tetraidrofurano (8 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (2,6 mL, solução a 1,5 M em *n*-hexano, 3,9 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 20 minutos nesta temperatura. A N,N-dimetilformamida (0,35 mL,

4,5 mmols) foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, e a temperatura foi gradualmente elevada para 0°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 6 : 1), para obter o composto do título (430 mg, 79%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,38-7,42 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,86 (2H, dd, J = 1,7, 7,9Hz), 8,11 (1H, t, J = 1,8Hz), 10,09 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 85-1-2]

3-(2-Nitro-etil)-bifenila



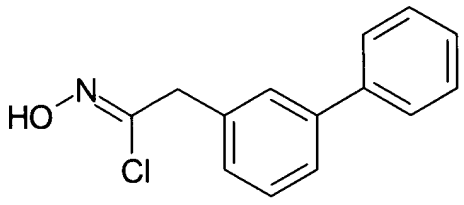
A uma mistura de 3-fenil-benzaldeído (430 mg, 2,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 85-1-1, e ácido acético (7 mL) foram adicionados o nitrometano (0,95 mL, 18 mmols) e o acetato de amônio (540 mg, 7,1 mmols), que foi agitada por 2,5 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e a água foi adicionada na mesma temperatura, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. Uma mistura de sulfóxido de dimetila (9,3 mL) e ácido

acético (0,62 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, e o boroidreto de sódio (140 mg, 3,8 mmols) foi adicionado à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos na mesma temperatura. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 5 : 1), para obter o composto do título (380 mg, 71%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,39 (2H, t, J = 7,4Hz), 4,64-4,68 (2H, m), 7,18-7,20 (1H, m), 7,34-7,52 (6H, m), 7,55-7,57 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 85-1-3]

Cloreto de bifenil-3-il-acetoidroximoíla

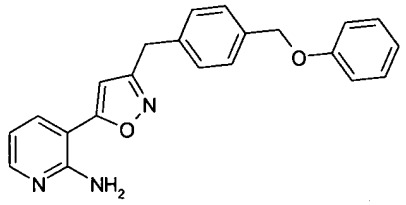


A uma mistura de 3-(2-nitro-etil)-bifenila (380 mg, 1,7 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 85-1-2, e metanol (6 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (130 mg, 3,4 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida. Uma mistura de cloreto de metileno (7 mL) e tetraidrofurano (3,5 mL) foi adicionada ao resíduo resultante, na temperatura ambiente, e

o cloreto de titânio (IV) (410 µL, 3,7 mmols) foi adicionado, a -78°C, à mistura de reação, que foi agitada por 60 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, a água foi adicionada nesta temperatura, e o acetato de etila foi então adicionado, na temperatura ambiente, para extrair a mistura. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de sódio aquoso saturado, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (420 mg) como um produto bruto. Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 86]

3-(3-(4-Fenoximetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (4-fenoximetil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,545 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (41 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (104 µL, 0,747 mmols), que foi agitada por 2 horas a 50°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o

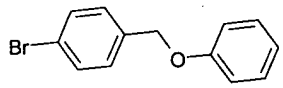
solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 4:1 - 2:1), para obter o composto do título (39 mg, 20%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,39 (2H, brs), 6,25 (1H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 6,95-6,98 (3H, m), 7,29-7,32 (4H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-fenoximetil-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 86-1-1]

1-Bromo-4-fenoximetil-benzeno

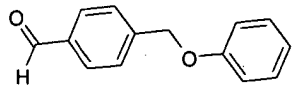


A uma solução de brometo de 4-bromobenzila (5 g, 20 mmols) e fenol (2,26 g, 24 mmols), em N,N-dimetilformamida (50 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (8,29 g, 60 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora, na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH-sílica gel (heptano: acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (4,69 g, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,02 (2H, s), 6,94-6,99 (3H, m), 7,27-7,33 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 86-1-2]

4-Fenoximetil-benzaldeído

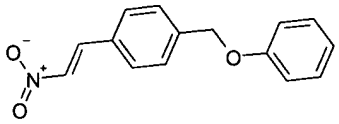


A uma solução de 1-bromo-4-fenoximetil-benzeno (4,69 g, 17,8 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-1, em tetraidrofurano (50 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (16,8 mL, solução a 1,59 M em hexano, 26,7 mmols), a -78°C. Após 40 minutos de agitação a -78°C, a N-formilmorfolina (2,25 g, 19,6 mmols) foi adicionada a esta mistura, que foi então agitada por uns 30 minutos mais, nesta temperatura. Esta mistura foi separada em éter dietílico e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,8 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,16 (2H, s), 6,96-6,99 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 7,90-7,92 (2H, m), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 86-1-3]

1-((*E*)-2-Nitro-vinil)-4-fenoximetil-benzeno



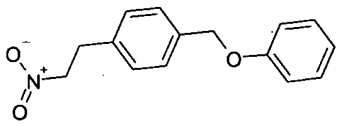
Uma mistura de 4-fenoximetil-benzaldeído, descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-2 (3,8 g, 17,8 mmols), nitrometano (4,79 mL, 89 mmols), acetato de amônio (2,74 g, 35,6 mmols) e ácido acético (38 mL) foi agitada por 3 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob uma pressão reduzida, e diluída

com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,1 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,13 (2H, s), 6,96-7,01 (4H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,52-7,62 (4H, m), 8,00-8,03 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 86-1-4]

1-(2-Nitro-etil)-4-fenoximetil-benzeno

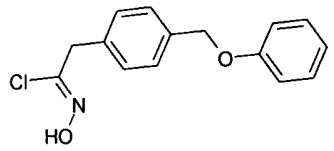


A uma solução de 1-((*E*)-2-nitro-vinil)-4-fenoximetil-benzeno (4,1 g, 16,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-3, em ácido acético (4,1 mL) e sulfóxido de dimetila (70 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (981 mg, 25,9 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (2,11 g, 51%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,21-3,24 (2H, m), 4,83-4,87 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,91-6,95 (1H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,27-7,31 (4H, m), 7,38-7,40 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 86-1-5]

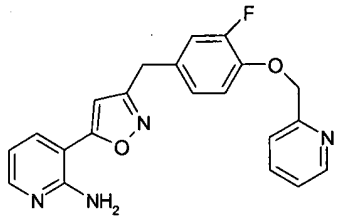
Cloreto de (4-fenoximetil-fenil)-acetoidroximoíla



A uma solução de 1-(2-nitro-etil)-4-fenoximetil-benzeno descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-4 (1 g, 3,89 mmol), em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (295 mg, 7,78 mmols). Esta mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidrofurano (8 mL). Este foi esfriado para -78°C, e o tetracloreto de titânio (IV) (940 µL, 8,56 mmols) foi adicionado, gota a gota, à suspensão. A mistura foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C, e separada em acetato de etila e água gelada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1 g). Este composto foi usado na reação subseqüente, sem purificação adicional.

[Exemplo 87]

3-(3-(3-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 2-(2-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenóxi)piridina (500 mg, 1,81 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 87-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (137 mg, 3,61 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (7,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (656 µL, 5,97 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos nesta temperatura. O hidrogenocarbonato de sódio e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sob um esfriamento com gelo (0°C), que foi então filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi extraída com acetato de etila, e esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter um produto bruto (300 mg). A trietilamina (106 µL, 0,762 mmol) foi adicionada a uma solução deste produto bruto (150 mg) e 3-etinil-piridin-2-ilamina (3,0 mg, 0,254 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos a 50°C.

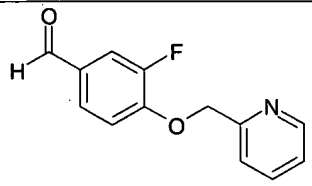
A água foi adicionada à solução de reação na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), a mistura foi adicionalmente purificada por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (6,9 mg, 4,49%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 377,15 (MH^+)

O material de partida, 2-(2-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenóxi) piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 87-1-1]

3-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído



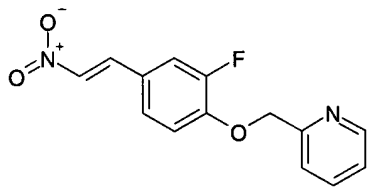
A uma solução de 2-(hidroximetil)-piridina (3,00 g, 27,5 mmols) em N,N-dimetilformamida (40,0 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (1,00 g, 25,0 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. O 3,4-difluorbenzaldeído (4,69 g, 33,0 mmols) foi então adicionado, a 0°C, e agitado por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que

foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1 → 2 : 1), para obter o composto do título (2,90 g, 45,6%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,36 (2H, s), 7,15 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,55 -7,67 (3H, m), 7,74 - 7,78 (1H, m), 8,61-8,63 (1H, m), 9,86-9,87 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 87-1-2]

2-(2-Flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina

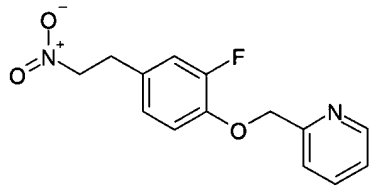


A uma solução de 3-flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (2,80 g, 12,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 87-1-1, em ácido acético (25,0 mL), foram adicionados o nitrometano (3,69 g, 60,5 mmols) e o acetato de amônio (1,87 g, 24,2 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,00 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,35 (2H, s), 7,34-7,40 (2H, s), 7,54-6,84 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85-7,92 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 13,4Hz), 8,19 (1H, d, J = 13,4Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 87-1-3]

2-(2-Flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil) piridina



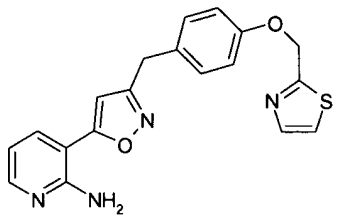
A uma solução de 2-(2-flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina (3,00 g, 10,9 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 87-1-2, e ácido acético (3,00 mL), em sulfóxido de dimetila (30,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (660 mg, 17,4 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado com um sistema de tetraidrofurano-acetato de etila-heptano, e filtrado para obter o composto do título (1,50 g, 49,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,18 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,50 (2H, s), 7,06-7,08

(2H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,23-8,27 (1H, m), 8,76 (1H, J = 5,6Hz).

[Exemplo 88]

3-(3-(4-(Tiazol-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



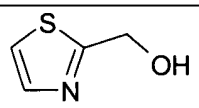
Ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50,0 mg, 0,19 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, foram adicionados o tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5N de hidróxido de sódio (37,3 μL, 0,19 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A mistura de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida, para obter um sólido branco. Uma solução de 2-clorometil-tiazol (29,8 mg, 0,22 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 88-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido e N,N-dimetilformamida (2 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (53,0 mg, 78%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,68-6,71 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz).

O material de partida, 2-clorometil-tiazol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 88-1-1]

Tiazol-2-il-metanol

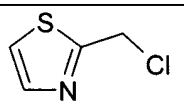


A uma mistura de 2-formiltiazol (300 mg, 2,65 mmols) e metanol (30 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (201,0 mg, 5,30 mmols), a 0°C, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada a esta mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (éter dietílico) para obter o composto do título (251,2 mg, 82%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,74 (2H, d, J = 6,0Hz), 6,04 (1H, t, J = 6,0Hz), 7,63-7,65 (1H, m), 7,73-7,75 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 88-1-2]

2-Clorometil-tiazol

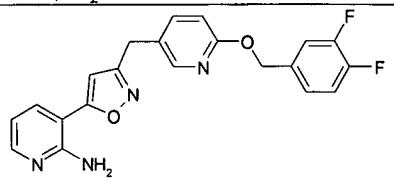


A uma mistura de tiazol-2-il-metanol (251 mg, 2,18 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 88-1-1, e diclorometano (10 mL) foi adicionado o cloreto de tionila (191 μL, 2,62 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos. A solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (220,5 mg, 76%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,11 (2H, s), 7,81-7,83 (2H, m).

[Exemplo 89]

3-(3-(6-(3,4-Diflúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O composto do título (23 mg, 17%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 3, usando a 3-etinil-piridin-2-ilamina (40 mg, 0,34 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e o cloreto de (6-(3,4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (210 mg, 0,68 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 89-1-1.

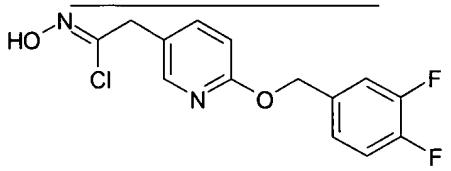
Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,01 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,70 (1H, ddd, J = 2,0, 4,8, 8,0Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8Hz),

7,28-7,34 (1H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m), 8,08-8,12 (1H, m), 8,17 (1H, s).

O material de partida, cloreto de (6-(3, 4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue..

[Exemplo de Manufatura 89-1-1]

Cloreto de (6-(3, 4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

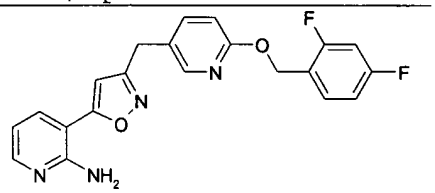


O composto do título (810 mg) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles dos Exemplos de Manufatura 12-1-1 até 12-1-5, usando o álcool 3,4-diflúor-benzílico.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,80 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,40-7,49 (1H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,08 (1H, s), 11,76 (1H, s).

[Exemplo 90]

3-(3-(6-(2,4-Diflúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O composto do título (45 mg, 34%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 3, usando a 3-etinil-piridin-2-ilamina (40 mg, 0,34 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, e o cloreto de (6-(2,4-diflúor-

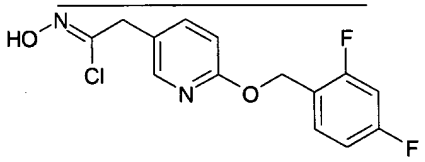
benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (210 mg, 0,68 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 90-1-1.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,01 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,70 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 6,84 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,08-7,14 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,0Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,4Hz).

O material de partida, cloreto de (6-(2,4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue..

[Exemplo de Manufatura 90-1-1]

Cloreto de (6-(2,4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

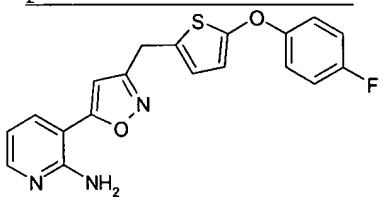


O composto do título (600 mg) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles dos Exemplos de Manufatura 12-1-1 até 12-1-5, usando o álcool 2,4-diflúor-benzílico.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,80 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,08-7,14 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,58 (2H, m), 8,09 (1H, s), 11,75 (1H, s).

[Exemplo 91]

3-(3-(5-(4-Flúor-fenóxi)-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



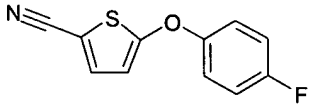
A uma solução de cloreto de (5-(4-flúor-fenóxi)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (250 mg, 0,875 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 91-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50,0 mg, 0,423 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (177 μL, 1,27 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 2 → 1 : 1), para obter o composto do título (11,2 mg, 7,21%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,17 (2H, s), 6,28 (2H, brs), 6,53 (1H, d, J = 4,0Hz), 6,69-6,73 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 4,0Hz), 6,88 (1H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,88-7,91 (1H, m), 8,09-8,11 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (5-(4-flúor-fenóxi)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 91-1-1]

5-(4-Flúor-fenóxi)-tiofeno-2-carbonitrila



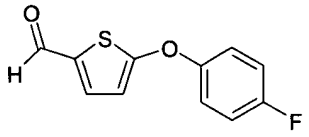
A uma solução de 5-nitro-2-tiofeno carbonitrila (5,00 g, 32,4 mmols) em sulfóxido de dimetila (100 mL) foram

adicionados o 4-fluorfenol (5,45 g, 48,6 mmols) e o carbonato de potássio (11,2 g, 81,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 16 horas a 60°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10 → 1 : 5), para obter o composto do título (6,10 g, 85,9%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,40 (1H, d, J = 4,4Hz), 7,07-7,16 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 4,4Hz).

[Exemplo de Manufatura 91-1-2]

5-(4-Flúor-fenóxi)-tiofeno-2-carbaldeído



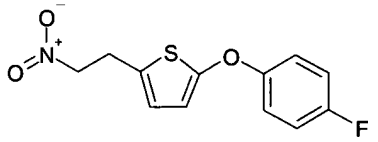
A uma solução de 5-(4-flúor-fenóxi)-tiofeno-2-carbonitrila (6,10 g, 27,8 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 91-1-1, em tetraidrofurano (150 mL), foi adicionado, gota a gota, o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 0,97 M em *n*-hexano, 43,0 mL, 41,7 mmols), sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi adicionada à água, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (3,4 g, 55,0%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,48-6,49 (1H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 9,71 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 91-1-3]

2-(4-Flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-tiofeno



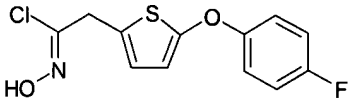
A uma solução de 5-(4-flúor-fenóxi)-tiofeno-2-carbaldeído (2,60 g, 11,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 91-1-2, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (3,57 g, 58,5 mmols) e o acetato de amônio (1,80 g, 23,4 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter um produto bruto (3,00 g). O boroidreto de sódio (684 g, 18,1 mols) foi adicionado a uma solução deste produto bruto (3,00 g) e ácido acético (3,00 mL), em sulfóxido de dimetila (30,0 mL), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao

mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (1,38 g, 45,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,34 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,82 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,6Hz), 6,69-6,71 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 91-1-4]

Cloreto de (5-(4-flúor-fenóxi)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla



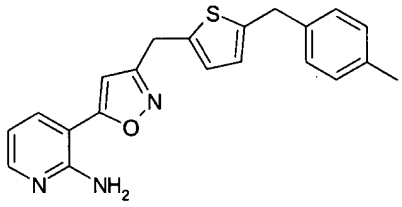
A uma solução de 2-(4-flúor-fenóxi)-5-(2-nitro-etil)-tiofeno (500 mg, 1,87 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 91-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (142 mg, 3,74 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (10,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (5,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (514 μL, 4,68 mmols) foi adicionado, gota à gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram

adicionados à mistura de reação sob um resfriamento com gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O solvente foi evaporado do filtrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (500 mg, 93,6%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 4,0Hz), 6,76 (1H, d, J = 4,0Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 11,82 (1H, s).

[Exemplo 92]

3-(3-(5-(4-Metil-benzil)-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (5-(4-metil-benzil)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (250 mg, 0,894 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 92-1-5, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (50,0 mg, 0,423 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (177 μL, 1,27 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

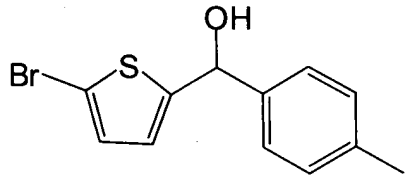
cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (27,7 mg, 18,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,15 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,68-6,72 (2H, m), 6,80-6,81 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,08-7,14 (4H, m), 7,88 (1H, dd, J = 2,0, 7,6Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz).

O material de partida, cloreto de (5-(4-metil-benzil)-5-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 92-1-1]

(5-Bromo-tiofen-2-il)-*p*-tolil-metanol



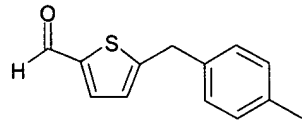
A uma solução de 2,5-dibromotiofeno (5,00 g, 19,6 mmols) em tetraidrofurano anidro (70,0 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 7,69 mL, 19,6 mmols), sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos a -78°C. O *p*-tolaldeído (2,35 g, 19,6 mmols) foi então adicionado, gota a gota, e agitado por 10 minutos a -78°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano =

1 : 5 → 1 : 1), para obter o composto do título (4,30 g, 77,5%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,34 (3H, s), 2,62 (1H, brs), 5,84 (1H, d, J = 4,0Hz), 6,56-6,57 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 4,0Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,25-7,27 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 92-1-2]

5-(4-Metil-benzil)-tiofeno-2-carbaldeído



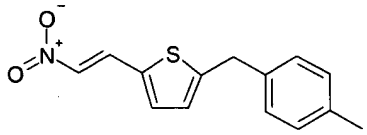
A uma solução de iodeto de sódio (11,4 g, 76,0 mmols) em acetonitrila (50,0 mL) foi adicionado, gota a gota, o clorotrimetilsilano (9,65 mL, 76,0 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 1,5 hora, na temperatura ambiente. A solução de reação foi esfriada para -30°C, e uma solução de (5-bromo-tiofeno-2-il)-*p*-tolil-metanol (4,30 g, 15,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 92-1-1, em acetonitrila (10,0 mL), foi adicionada, gota a gota, e agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10), para obter uma mistura (4,30 g). A uma solução desta mistura (2,30 g) em tetraidrofurano (40,0 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,57 M em *n*-hexano, 6,03 mL, 9,47 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 10 minutos a -78°C. A N,N-

dimetilformamida (864 μL, 11,2 mmols) foi então adicionada, gota a gota, a -78°C, e agitada por 5 minutos a -78°C. A solução de reação foi deixada na temperatura ambiente e a água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10), para obter o composto do título (1,05 g, 56,4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,33 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 3,6Hz), 7,13 (4H, s), 7,59 (1H, d, J = 3,6Hz), 9,79 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 92-1-3]

2-(4-Metil-benzil)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-tiofeno



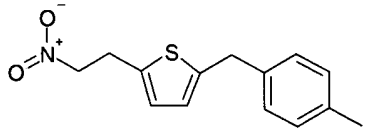
A uma solução de 5-(4-metil-benzil)-tiofeno-2-carbaldeído (1,05 g, 4,85 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 91-1-2, em ácido acético (10,0 mL), foram adicionados o nitrometano (1,48 g, 24,3 mmols) e o acetato de amônio (748 mg, 9,70 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma

pressão reduzida, para obter o composto do título (1,20 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,6Hz), 7,14-7,18 (4H, m), 7,66 (1H, d, J = 3,6Hz), 7,83 (1H, d, J = 13,2Hz), 8,27 (1H, d, J = 13,2Hz).

[Exemplo de Manufatura 92-1-4]

2-(4-Metil-benzil)-5-(2-nitro-etil)-tiofeno

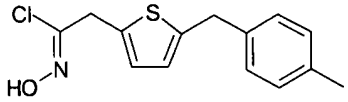


A uma solução de 2-(4-metil-benzil)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-tiofeno (1,20 g, 4,63 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 92-1-3, e ácido acético (1,20 mL), em sulfóxido de dimetila (20,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (280 mg, 7,41 mmols) na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado com um sistema de tetraidrofurano-acetato de etila-heptano, e filtrado para obter o composto do título (525 mg, 43,4%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 6,4Hz), 4,01 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,68-6,69 (1H, m), 6,72-6,73 (1H, m), 7,11 (4H, s).

[Exemplo de Manufatura 92-1-5]

Cloreto de (5-(4-metil-benzil)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla

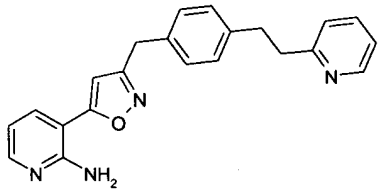


A uma solução de 2-(4-metil-benzil)-5-(2-nitro-etil)-tiofeno, descrito no Exemplo de Manufatura 92-1-4 (525 mg, 2,01 mmols), em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (153 mg, 4,02 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (582 μL, 5,30 mmols) foi adicionado, gota à gota, à mistura de reação sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi então agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (520 mg, 92,5%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,02 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 3,2Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,09-7,15 (4H, m), 11,76 (1H, s).

[Exemplo 93]

3-(3-(4-(2-Piridin-2-il-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



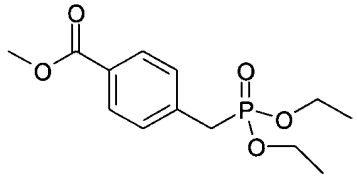
A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (39 mg, 0,33 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano anidro (5 mL), foi adicionado o cloridrato de cloreto de (4-(2-piridin-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla (310 mg, 1,0 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-8, sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente. A trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmols) foi então adicionada, gota a gota, e agitada por 2 horas a 60°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 3 : 7, então 4 : 6), e o produto bruto resultante foi adicionalmente purificado por cromatografia em camada fina sobre sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (21,2 mg, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,00-3,16 (4H, m), 4,02 (2H, s), 5,42 (2H, brs), 6,25 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 7,10-7,25 (6H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 8,13 (1H, dd, J = 2,0, 4,8Hz), 8,56 (1H, m).

O material de partida, cloridrato de cloreto de (4-(2-piridin-2-il-etil)fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 93-1-1]

4-Metoxicarbonil benzilfosfonato de dietila

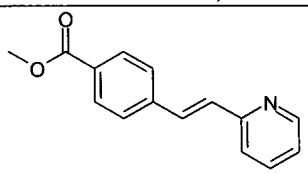


O 4-(bromometil) benzoato de metila (50 g, 218 mmols) e o fosfito de trietila (43,5 g, 262 mmols) foram misturados, agitados por 30 minutos a 100°C e então agitados por 30 minutos, a 120°C. A solução de reação foi evaporado sob uma pressão reduzida (165 - 175°C, 0,1333 kPa (1 mm de Hg)), para obter o composto do título (58,6 g, 94%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (6H, t, J = 7,2Hz), 3,20 (2H, d, J = 22 Hz), 3,91 (3H, s), 3,98-4,18 (4H, m), 7,38 (2H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,99 (2H, J = 8,4Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-2]

4-(2-Piridin-2-il-etilenil) benzoato de metila

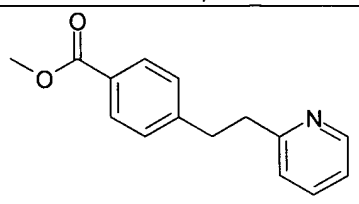


O hidreto de sódio (0,97 g, 24,2 mmols, 60% em óleo) foi suspenso em tetraidrofurano anidro (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio, o 4-metoxicarbonil benzilfosfonato de dietila (6,96 g, 24,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-1, foi adicionado, na temperatura ambiente, e o metanol (0,5 mL) foi adicionado, seguido por 30 minutos de agitação na temperatura ambiente. A seguir, o 2-piridinacarboxialdeído (2 g, 18,7 mmols) foi adicionado, na temperatura ambiente, e agitado por 1 hora na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila, sobre um banho de gelo (0°C). A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 9), para obter o composto do título (3,71 g, 83%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,93 (3H, s), 7,19 (1H, dd, J = 4,8, 7,6Hz), 7,27 (1H, d, J = 16 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,66 (1H, d, J = 16 Hz), 7,69 (1H, t, J = 8,0Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,8Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-3]

4-(2-Piridin-2-il-etil) benzoato de metila

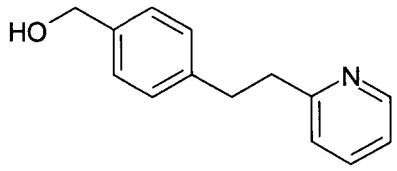


A uma solução de 4-(2-piridin-2-il-etilenil) benzoato de metila (3,71 g, 15,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-2, em tetraidrofurano anidro (25 mL), foi adicionado o paládio-carbono a 10% (50% de hidrato, 1 g), que foi agitada sob atmosfera de hidrogênio, por 2 horas, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,71 g, 99%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,11 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,12 (1H, dd, J = 6,0, 7,6Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-4]

Álcool 4-(2-piridin-2-il-etil) benzílico



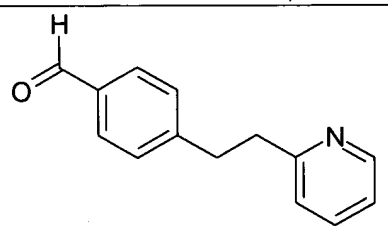
A uma solução de 4-(2-piridin-2-il-etil) benzoato de metila (3,71 g, 15,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-3, em tetraidrofurano anidro (50 mL), foi adicionado o hidreto de diisobutil alumínio (solução a 0,97 M em tolueno, 39,7 mL, 38,5 mmols), sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos de agitação, a solução aquosa a 15% de tartarato de potássio sódio (100 mL) foi adicionada à mistura de reação, e agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O acetato de etila (100 mL) foi adicionado, e a camada orgânica e a camada de água foram separadas. A camada orgânica foi lavada

com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,16 g, 96%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,79 (1H, brs), 3,07 (4H, m), 4,66 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,12 (1H, dd, J = 6,0, 7,6Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,6Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-5]

4-(2-Piridin-2-il-etil) benzaldeído

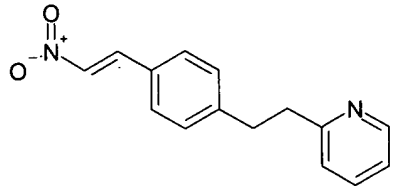


A uma solução de álcool 4-(2-piridin-2-il-etil) benzílico (3,16 g, 14,8 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-4, em acetato de etila (100 mL), foi adicionado o dióxido de manganês ativado (45 g, 518 mmols), que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e lavada com acetato de etila (100 mL). O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,57 g, 82%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,10-3,20 (4H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,12 (1H, dd, J = 6,0, 7,6Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,0Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0Hz), 9,97 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 93-1-6]

4-(2-Piridin-2-il-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

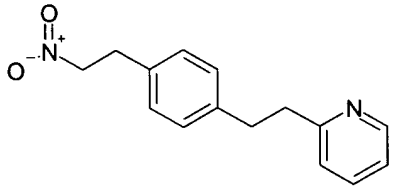


A uma solução de 4-(2-piridin-2-il-etil)-benzaldeído (2,57 g, 12,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-5, em ácido acético (30 mL), foram adicionados o nitrometano (7,45 g, 122 mmols) e o acetato de amônio (1,88 g, 24,4 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 120°C. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,83 g, 91%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,10-3,20 (4H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,12 (1H, dd, J = 6,0, 7,6Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,56 (1H, d, J = 13,6Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,98 (1H, d, J = 13,6Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-7]

4-(2-Piridin-2-il-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno



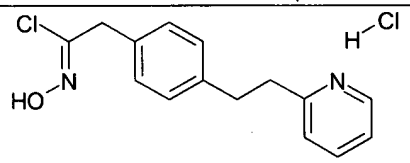
A uma solução de 4-(2-piridin-2-il-etil)-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (2,83 g, 11,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-6, e ácido acético (3 mL), em

tetraidrofurano-sulfóxido de dimetila mistos (1:1), foi adicionado o boroidreto de sódio (630 mg, 16,7 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 15 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada, gota a gota, a esta mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 9, então 2 : 8), para obter o composto do título (2,11 g, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,07 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,29 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,47 (2H, t, J = 7,6Hz), 4,60 (2H, t, J = 7,2Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,30 (1H, dd, J = 6,0, 7,6Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,6Hz), 8,78 (1H, d, J = 7,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 93-1-8]

Cloreto de (4-(2-piridin-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla



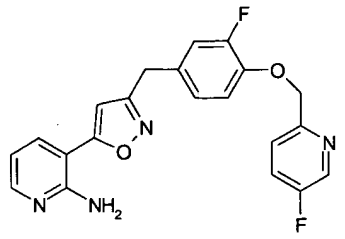
A uma solução de 4-(2-piridin-2-il-etil)-(2-nitro-etil)-benzeno (1 g, 3, 9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-7, em metanol (30 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (296 mg, 7,8 mmols), sob atmosfera de

nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno anidro (20 mL) e o tetraidrofurano anidro (10 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (solução a 1 M em diclorometano, 12,5 mL, 12,5 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 30 minutos, a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação sobre um banho de gelo (0°C), que foi então neutralizada por adição de uma solução aquosa a 10% de hidrogenocarbonato de sódio. O líquido de reação, incluindo o precipitado, foi filtrado através de um recheio de Celite e lavado com acetato de etila. A camada orgânica foi separada do filtrado. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o sulfato de magnésio anidro foi filtrado. Uma solução de ácido clorídrico a 4 N-acetato de etila (4 mL) foi adicionada ao filtrado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (324 mg, 100%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d6) δ (ppm): 3,08 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,32 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,78 (2H, s), 7,12-7,26 (4H, m), 7,80-7,94 (2H, m), 8,43 (1H, m), 8,80 (1H, m).

[Exemplo 94]

3-(3-(3-Flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



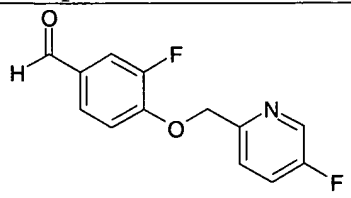
A uma solução de cloreto de (3-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (170 mg, 0,554 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 94-1-3, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (142 μL, 1,02 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (18,0 mg, 13,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,98 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,27 (2H, brs), 6,70 (1H, dd, J = 0,8, 8,0Hz), 6,82 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 0,8, 8,4Hz), 7,76-7,81 (1H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 1,6, 4,8Hz), 8,58-8,59 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (3-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 94-1-1]

3-Flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído

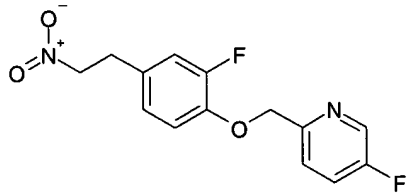


A uma solução de (5-flúor-piridin-2-il)-metanol (760 mg, 5,98 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 41-1-1, em N,N-dimetilformamida (20,0 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (239 mg, 5,98 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. O 3,4-difluorbenzaldeído (935 mg, 6,58 mmols) foi então adicionado, na temperatura ambiente, e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (629 mg, 42,2%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 7,15 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 7,57-7,66 (3H, m), 8,47 (1H, d, J = 3,2Hz), 9,87 (1H, d, J = 2,0Hz).

[Exemplo de Manufatura 94-1-2]

5-Flúor-2-(2-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina



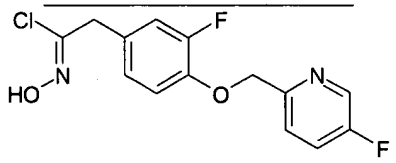
A uma solução de 3-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (629 mg, 2,52 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 94-1-1, em ácido acético (8,00 mL), foram adicionados o nitrometano (769 mg, 12,6 mmols) e o acetato de amônio (388 mg, 5,04 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 6 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o produto bruto (736 mg). A uma solução deste produto bruto (736 mg) e ácido acético (700 μL), em sulfóxido de dimetila (10,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (153 mg, 4,03 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5), para obter o composto do título (341 mg, 46,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,16 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,83 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,22 (2H, s), 7,01-7,03

(1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 2,8Hz).

[Exemplo de Manufatura 94-1-3]

Cloreto de (3-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla

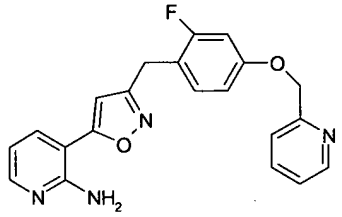


A uma solução de 5-flúor-2-(2-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (341 mg, 1,16 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 94-1-2, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (88,1 mg, 2,32 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (408 µL, 3,71 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 60 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (340 mg, 93,7%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,77 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,01-7,02 (1H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 2,8Hz), 11,74 (1H, s).

[Exemplo 95]

3-(3-(2-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (400 mg, 1,45 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 95-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (110 mg, 2,90 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado da mistura de reação sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (510 µL, 4,64 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 60 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma

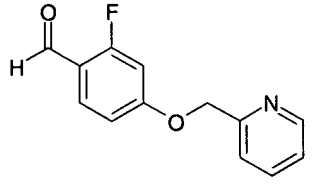
pressão reduzida para obter um produto bruto (360 mg). A uma solução deste produto bruto (180 mg) e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (142 μL, 1,02 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (25,2 mg, 19,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,98 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,68-6,71 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,4, 12,0Hz), 7,29-7,37 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,82-7,88 (2H, m), 8,08-8,09 (1H, m), 8,57-8,59 (1H, m).

O material de partida, 2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 95-1-1]

2-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído



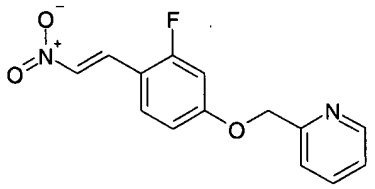
A uma solução de 2-flúor-4-hidróxi-benzaldeído (1,60 g, 11,4 mmols), em N,N-dimetilformamida (10,0 mL), foi

adicionado o hidreto de sódio (547 mg, 13,7 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O cloreto de 2-picolila (2,80 g, 17,1 mmols) foi então adicionado, na temperatura ambiente, e agitado por 1 hora a 70°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3), para obter o composto do título (1,07 g, 40,6%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,27 (2H, s), 6,74-6,77 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,73-7,85 (2H, m), 8,62-8,64 (1H, m), 10,21 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 95-1-2]

2-(3-Flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil) piridina



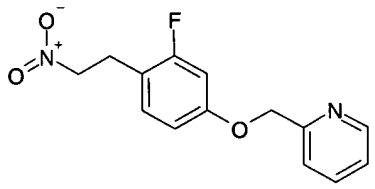
A uma solução de 2-flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (1,07 g, 4,63 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 95-1-1, em ácido acético (15,0 mL), foram adicionados o nitrometano (1,41 g, 23,2 mmols) e o acetato de amônio (714 mg, 9,26 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas a 100°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de

reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (1,20 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,30 (2H, s), 7,02-7,05 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,85-7,89 (1H, m), 7,93 (1H, t, J = 8,8Hz), 8,06 (2H, s), 8,59-8,61 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 95-1-3]

2-(3-Flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina



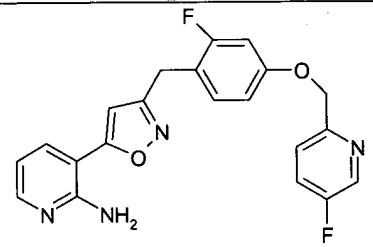
A uma solução de 2-(3-flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)piridina (1,20 g), descrita no Exemplo de Manufatura 95-1-2, e ácido acético (1,00 mL), em sulfóxido de dimetila (20,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (249 mg, 6,57 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

reduzida, seguido por cristalização com um sistema de acetato de etila-heptano e filtração para obter o composto do título (614 mg, 50,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,21 (2H, t, J = 7,2Hz), 4,79 (2H, t, J = 7,2Hz), 5,46 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,92 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,32 (1H, t, J = 8,8Hz), 7,66 (1H, t, J = 6,4Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,21-8,25 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 5,6Hz).

[Exemplo 96]

3-(3-(2-Flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (2-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (170 mg, 0,554 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 96-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (142 µL, 1,02 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre

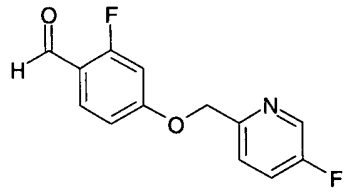
NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 2), para obter o composto do título (32,0 mg, 23,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,99 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,68-6,71 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,4, 12,0Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,8Hz), 7,61 (1H, dd, J = 4,8, 8,8Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 2,8, 8,4, 17,2Hz), 7,87 (1H, dd, J = 1,6, 7,6Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,6, 7,6Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,8Hz).

O material de partida, cloreto de (2-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 96-1-1]

2-Flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído



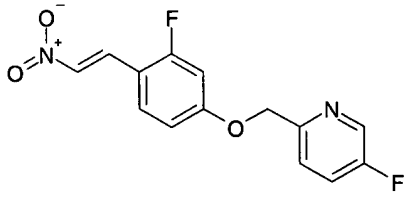
A uma solução de 2-flúor-4-hidróxi-benzaldeído (1,48 g, 10,2 mmols), em N,N-dimetilformamida (20,0 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (411 mg, 10,3 mmols, 60% em óleo), sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A 2-clorometil-5-flúor-piridina (1,20 g, 8,56 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 41-1-2, foi então adicionada, na temperatura ambiente, e agitada por 30 minutos a 80°C. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada

orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 5 → 1 : 2), para obter o composto do título (901 mg, 42,2%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,24 (2H, s), 6,73-6,77 (1H, m), 6,87-6,89 (1H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,84 (1H, t, J = 8,4Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,8Hz), 10,22 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 96-1-2]

5-Flúor-2-(3-flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina



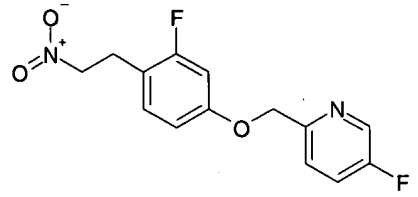
A uma solução de 2-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (901 mg, 3,62 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 96-1-1, em ácido acético (20,0 mL), foram adicionados o nitrometano (1,10 g, 18,1 mmols) e o acetato de amônio (558 mg, 7,24 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 2 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (1,00 g) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,30 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,4,

7,2Hz), 7,63-7,66 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,06 (2H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,8Hz).

[Exemplo de Manufatura 96-1-3]

5-Flúor-2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina

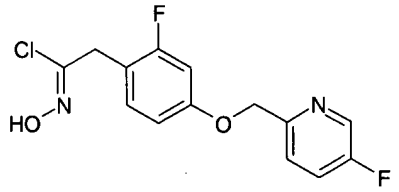


A uma solução de 5-flúor-2-(3-flúor-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina (1,00 g, 3,42 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 96-1-2, e ácido acético (1,00 mL), em sulfóxido de dimetila (20,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (207 mg, 5,47 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos, na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado com um sistema de acetato de etila : heptano e filtrado, para obter o composto do título (346 mg, 34,4%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,20 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,79 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,17 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,4, 12,0Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,8Hz), 7,61 (1H, dd, J = 4,4, 8,8Hz), 8,78 (1H, ddd, J = 2,8, 8,8, 17,6Hz), 8,58-8,59 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 96-1-4]

Cloreto de (2-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla



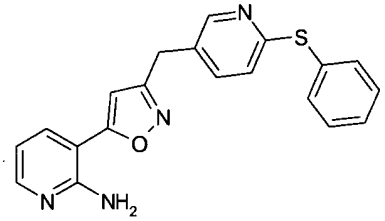
A uma solução de 5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (346 mg, 1,18 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 96-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (89,6 mg, 2,36 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (584 μL, 5,30 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 60 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (300 mg, 81,3%) como um produto bruto.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,79 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,95 (1H, dd, J

= 2,8, 12,0Hz), 7,26 (1H, t, J = 8,8Hz), 7,62 (1H, dd, J = 4,4, 8,8Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 3,2, 8,8, 13,6Hz), 8,59 (1H, dd, J = 0,4, 2,8Hz), 11,72 (1H, s).

[Exemplo 97]

3-(3-(6-Fenilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de (6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (149 mg, 0,54 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 97-1-4, e 3-etinil-piridin-2-ilamina (15 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, em tetraidrofurano (5 mL), foi adicionada a trietilamina (80 µL, 0,57 mmol), que foi agitada por 4 horas a 50°C, sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), e então adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (11 mg, 23%).

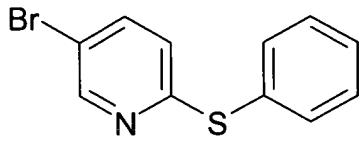
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,99 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 4,8, 7,7Hz),

6,87 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,4, 8,2Hz), 7,40-7,43 (3H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,8, 7,7Hz), 8,15 (1H, dd, J = 1,8, 4,8Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,4Hz).

O material de partida, cloreto de (6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 97-1-1]

5-Bromo-2-fenilsulfanil-piridina

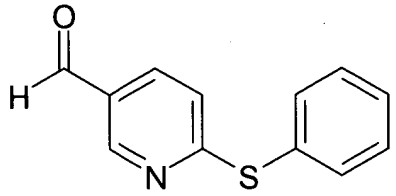


A uma solução de tiofenol (1,02 g, 9,28 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (446 mg, 9,28 mmols, 50% em óleo), que foi agitada por 15 minutos na temperatura ambiente. A 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmols) foi então adicionada a esta mistura de reação e agitada por 35 minutos na temperatura ambiente, e então por uns 45 minutos mais a 55°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (2,24 g, quant.).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):6,78 (1H, dd, J = 0,73, 8,4Hz), 7,42-7,45 (3H, m), 7,56-7,60 (3H, m), 8,47 (1H, dd, J = 0,73, 2,6Hz).

[Exemplo de Manufatura 97-1-2]

6-Fenilsulfanil-piridina-3-carbaldeído

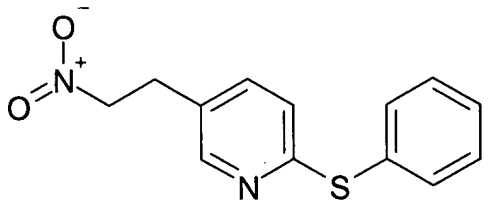


A uma solução de 5-bromo-2-fenilsulfanil-piridina (2,24 g, 8,42 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 97-1-1, em tetraidrofurano (40 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (6,35 mL, solução a 1,6 M em hexano, 10,1 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 45 minutos, a -78°C. A seguir, a N, N-dimetilformamida (848 μL, 10,9 mmols) foi adicionada a esta mistura de reação, e agitada por 35 minutos, à medida que a temperatura era gradualmente elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (583 mg, 32%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,48-7,52 (3H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,82 (1H, dd, J = 0,73, 2,2Hz), 9,98 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 97-1-3]

5-(2-Nitro-etil)-2-fenilsulfanil-piridina



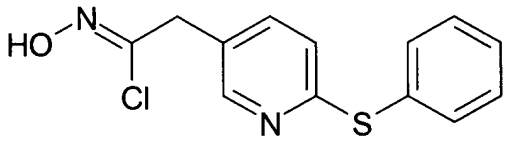
A uma solução de 6-fenilsulfanil-piridina-3-carbaldeído (583 mg, 2,71 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 97-1-2, em ácido acético (10 mL), foram adicionados o nitrometano (734 μL, 13.6 mmols) e o acetato de amônio (418 mg, 5,42 mmols), e que foi agitada por 4 horas e 35 minutos, a 100°C, sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução do resíduo em sulfóxido de dimetila (10 mL) e ácido acético (1 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (205 mg, 5,42 mmols), que foi agitada por 55 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de

etila = 1 : 1), para obter o composto do título (212 mg, 30%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,27 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,60 (2H, t, J = 6,6Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,50-7,58 (3H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 8,57 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 97-1-4]

Cloreto de (2-fenilsulfanil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

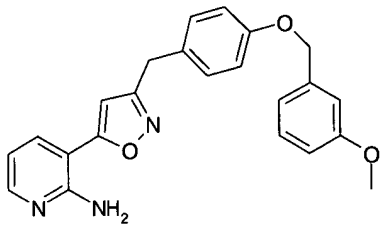


A uma solução de 5-(2-nitro-etil)-2-fenilsulfanil-piridina (212 mg, 0,814 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 97-1-3, em metanol (5 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (62 mg, 1,6 mmol), que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em tetraidrofurano (3 mL) e cloreto de metileno (3 mL). O tetracloreto de titânio (IV) (197 μL, 1,8 mmol) foi adicionado a esta suspensão, sob uma atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 1 hora e 30 minutos, a 0°C. A mistura de reação foi então agitada por outros 50 minutos, na temperatura ambiente, após o que a água foi adicionada, a 0°C, à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (249 mg, quant.). Este composto foi usado na reação seguinte, sem

nenhuma purificação adicional.

[Exemplo 98]

3-(3-(4-(3-Metóxi-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

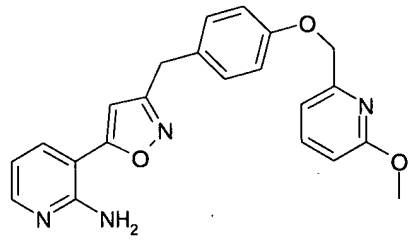


Ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1 foram adicionados o tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida, que deu um sólido branco. A uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de 3-metoxibenzila (21,0 mg, 0,13 mmol), em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 12 horas a 60°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e este resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (35,1 mg, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,67-6,71 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,86-6,90 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 8,07-8,10 (1H, m).

[Exemplo 99]

3-(3-(4-(6-Metóxi-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5N de hidróxido de sódio (22,4 μL, 0,11 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 5-1-1, que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida, que deu um sólido branco. A uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução da 2-clorometil-6-metóxi-piridina (21,2 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 99-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 12 horas a 60°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

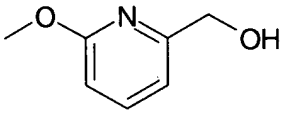
reduzida, e este resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (36,7 mg, 84%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,85 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 6,75 (1H, d, 8,0Hz), 6,79 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 7,85-7,88 (1H, m), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

O material de partida, 2-clorometil-6-metóxi-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 99-1-1]

(6-Metóxi-piridin-2-il)-metanol



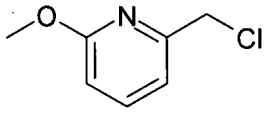
A uma mistura de 2-bromo-6-metoxipiridina (500 mg, 2,66 mmols) e tolueno (20 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (1,84 mL, solução a 1,6 M em hexano, 2,93 mmols), a -78°C, que foi agitada por 30 minutos. A N, N-dimetilformamida (412 μL, 5,32 mmols) foi adicionada, gota a gota, à mistura, na mesma temperatura, que foi agitada por 45 minutos a 0°C. A água e o tetraidrofurano foram adicionados à solução de reação e agitados vigorosamente. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O boroidreto de sódio (201 mg, 5,31 mmols) foi adicionado a este filtrado, a 0°C, que foi agitado por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi

adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada com sulfato de magnésio anidro, e então secada. Este filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (hexano : éter dietílico = 2:1), para obter o composto do título (104,8 mg, 28%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,81 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,34 (1H, t, J = 5,6, 6,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 0,8, 8,4 Hz), 7,03-7,05 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 7,2, 8,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 99-1-2]

2-Clorometil-6-metóxi-piridina

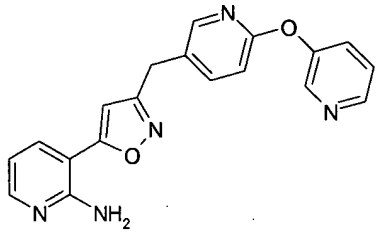


A uma mistura de diclorometano (5 mL) e o (6-metóxi-piridin-2-il)-metanol (105 mg, 0,75 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 99-1-1 foi adicionado o cloreto de tionila (84,2 μL, 1,13 mmol), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada a esta mistura de reação, que foi então extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (105,8 mg, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,85 (3H, s), 4,69 (2H, s), 7,79 (1H, dd, J = 0,4, 8,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 0,4, 7,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,2, 8,4 Hz).

[Exemplo 100]

3-(3-(6-(Piridin-3-iloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 5-(2-nitroetil)-2-(piridin-3-iloxi)piridina (157,0 mg, 0,64 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 100-1-2, e metanol (6 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (48,7 mg, 1,28 mmol), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, que deu um sólido branco. A uma mistura de uma solução deste sólido em diclorometano (4 mL) e tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (155,0 μL, 1,41 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por outras 3 horas a 0°C. A água foi adicionada à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo assim obtido (30,7 mg), 3-etinil-piridin-2-ilamina (13,7 mg, 0,12 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, tetraidrofurano (1 mL), e

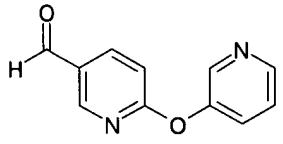
sulfóxido de dimetila (1 mL) foi adicionada a trietilamina (32,4 μL, 0,23 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora a 55°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, a água foi adicionada a ela, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), e então adicionalmente purificado por cromatografia em camada fina preparativa (NH sílica gel, acetato de etila), para obter o composto do título (1,41 mg, 4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,03 (2H, s), 5,39 (2H, brs), 6,28 (1H, s), 6,73 (1H, ddd, J = 0,8, 4,8, 7,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,51-7,54 (1H, m), 7,67 (1H, ddd, J = 0,2, 2,4, 8,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,15-8,17 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O material de partida, 5-(2-nitroetil)-2-(piridin-3-ilóxi)piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 100-1-1]

<u>6-(Piridin-3-ilóxi)-piridina-3-carbaldeído</u>

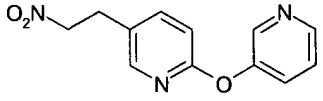


A uma suspensão de hidreto de sódio (407 mg, 8,48 mmols, 50% em óleo) e N,N-dimetilformamida (45 mL) foi adicionada uma solução de 3-hidroxipiridina (806 mg, 8,48 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 mL), a 0°C, que foi agitada por 30 minutos. Uma solução de 2-cloro-5-formilpiridina (1,0 g, 7,06 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionada a esta mistura de reação, na mesma temperatura, que foi agitada por 5 horas a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e a água foi adicionada a ela, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (505,1 mg, 36%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,32-7,36 (1H, m), 7,53 (1H, ddd, J = 0,8, 4,8, 8,4 Hz), 7,72-7,75 (1H, m), 8,30-8,34 (1H, m), 8,50-8,54 (2H, m), 8,70-8,72 (1H, m), 10,01 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 100-1-2]

5-(2-Nitroetil)-2-(piridin-3-ilóxi)piridina



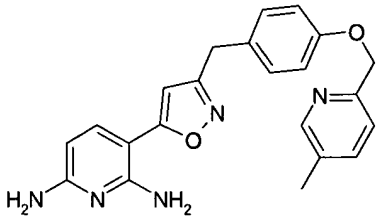
Uma mistura de 6-(piridin-3-ilóxi)-piridina-3-carbaldeído (505,1 mg, 2,52 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 100-1-1, nitrometano (680 μL, 12,6 mmols), acetato de amônio (388 mg, 5,04 mmol), e ácido acético (20

mL) foi agitada por 2,5 horas, a 140°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma mistura deste resíduo em sulfóxido de dimetila (20 mL) e ácido acético (2 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (114,0 mg, 3,02 mmols), na temperatura ambiente, que foi agitada por 15 minutos. A água foi adicionada a esta reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (157,3 mg, 26%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 5,6, 8,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,02-8,07 (1H, m), 8,07-8,10 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 101]

<u>3-(3-(4-(5-Metil-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina</u>

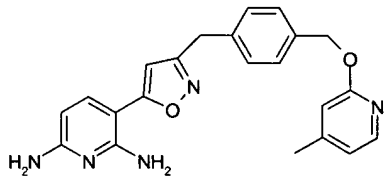


O composto do título (120 mg, 57%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 18, usando o 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (150 mg, 0,53 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, e a 2-clorometil-5-metil-piridina (90 mg, 0,64 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 42-1-2.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,78 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,40 (1H, s).

[Exemplo 102]

3-(3-(4-(4-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina



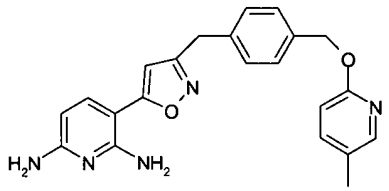
A uma solução de cloreto de (4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (130 mg, 0,447 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 43-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,226 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (126 μL, 0,903 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto

de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (37,4 mg, 42,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2,26 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,30 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (1H, brs), 6,37 (1H, s), 6,67-6,68 (1H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08-8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo 103]

3-(3-(4-(5-Metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina



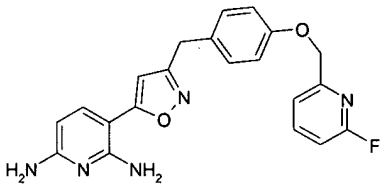
A uma solução de cloreto de (4-(5-metil-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (130 mg, 0,447 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 44-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,226 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (126 µL, 0,903 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (57,4 mg, 65,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2,20 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,28 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,36 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,55 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m).

[Exemplo 104]

3-(3-(4-(6-Flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 4-(5-(2, 6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (40 mg, 0,14 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N (28,3 μL, 0,14 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, que deu um sólido branco. A uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 2-clorometil-6-flúor-piridina (52,7 mg, 0,36 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 45-1-1, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 14 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada

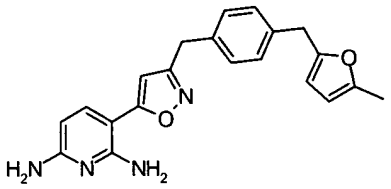
orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (7,8 mg, 11%) como um sal de ácido trifluoracético.

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm) : 3,96 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,46 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, q, J = 8,4, 7,6 Hz).

MS m/e (ESI) 391,99 (MH^+)

[Exemplo 105]

3-(3-(4-(5-Metil-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



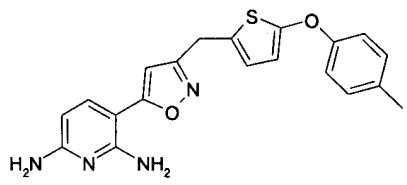
A uma mistura de cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (11 mg, 0,043 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (4,5 mg, 0,034 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (9,4 μL, 0,068 mmol), que foi agitada por 3

horas a 40°C. A água foi adicionada a ela na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 3 : 2), para obter o composto do título (9,2 mg, 76%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,89 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,53 (2H, br s), 5,31 (2H, br s), 5,84-5,87 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,99 (1H, s), 7,20 (4H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[Exemplo 106]

3-(3-(5-*p*-Tolilóxi-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina



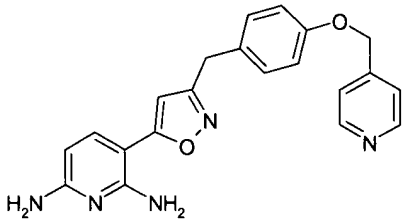
A uma solução de cloreto de (5-*p*-tolilóxi-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (130 mg, 0,461 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 48-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,226 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (126 μL, 0,903 mmol), que foi agitada por 7 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o

solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (12,0 mg, 14,0%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,27 (3H, s), 4,08 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,13 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz).

[Exemplo 107]

3-(3-(4-(Piridin-4-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina



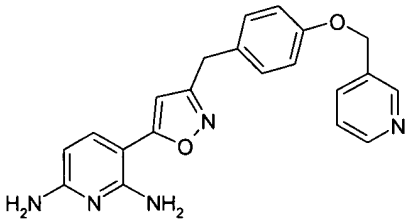
A uma solução de 4-(5-(2, 6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (35,4 μL, 0,18 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Este sólido foi suspenso em N, N-dimetilformamida (1 mL). Neste meio tempo, o THF (780 μL) e uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (780 μL, 0,78 mmol) foram adicionados ao cloridrato de 4-(clorometil)piridina (100 mg, 0,78 mmol) e então a camada orgânica foi separada para obter

uma solução de 4-(clorometil)piridina em tetraidrofurano. Uma parte desta solução (354 μL) foi adicionada à suspensão de N,N-dimetilformamida mencionada acima, e agitada por 14,5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (64,6 mg, 98%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,88 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,5 1 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (2H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo 108]

3-(3-(4-(Piridin-3-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



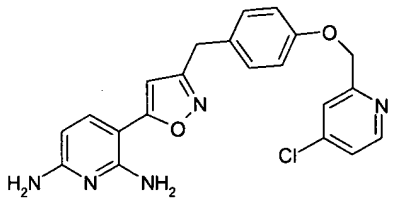
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (35,4 μL, 0,18 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi

concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Este sólido foi suspenso em N, N-dimetilformamida (1 mL). Neste meio tempo, o THF (780 μL) e uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (780 μL, 0,78 mmol) foram adicionados ao cloridrato de 3-(clorometil)piridina (100 mg, 0,78 mmol) e então a camada orgânica foi separada para obter uma solução de 3-(clorometil)piridina em tetraidrofurano. Uma parte desta solução (354 μL) foi adicionada à suspensão de N,N-dimetilformamida mencionada acima, e agitada por 15 horas na temperatura ambiente. Esta mistura de reação foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (49,6 mg, 75%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,88 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55-8,58 (1H, m).

[Exemplo 109]

<u>3-(3-(4-(4-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina</u>



A uma solução de 4-(5-(2, 6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21,2 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Uma solução de 4-cloro-2-clorometil-piridina (34,3 mg, 0,21 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 51-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (5,1 mg, 12%) como um sal de ácido triflúor acético.

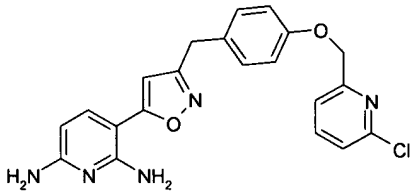
Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm) : 3,94 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,21 (1H, s), 6,98

(2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,45 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,63 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 5,2 Hz).

MS m/e (ESI) 408,21 (MH^+)

[Exemplo 110]

3-(3-(4-(6-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina



A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21,2 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Uma solução de 2-cloro-6-clorometil-piridina (34,3 mg, 0,21 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 52-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano :

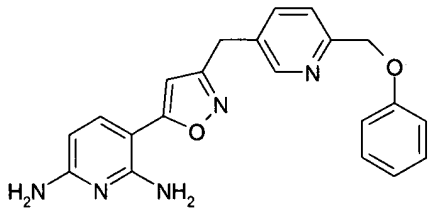
acetato de etila = 1 : 2), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (15,9 mg, 37%) como um sal de ácido trifluoracético.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,95 (2H, s), 4,56 (2H, brs), 5,15 (2H, s), 5,30 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,99 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27-7,28 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,6, 8,0 Hz).

MS m/e (ESI) 408,19 (MH^+)

[Exemplo 111]

3-(3-(6-Fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



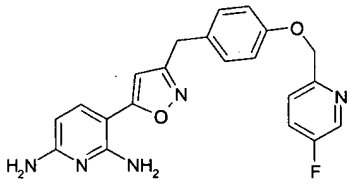
A uma solução de cloreto de (6-fenoximetil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (89,0 mg, 0,322 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 54-1-6, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (25,0 mg, 0,188 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (78,6 μL, 0,564 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4,5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e

secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (21,0 mg, 29,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 4,02 (2H, s), 5,15 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,43 (1H, s), 6,92-6,96 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,50 (2H, dd, J = 4,0, 16,4 Hz), 7,74-7,77 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 112]

3-(3-(4-(5-Flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



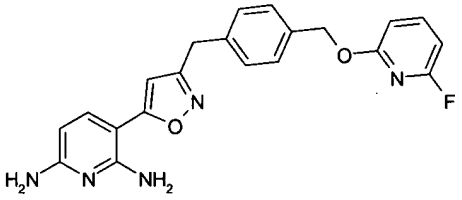
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (25,5 mg, 0,09 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (18,1 μL, 0,09 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Uma solução de 2-clorometil-5-flúor-piridina (13,2 mg, 0,09 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 41-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a

temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (23,6 mg, 67%) como um sal de ácido trifluoracético.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) : 3,93 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,77 (1H, dt, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 113]

3-(3-(4-(6-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



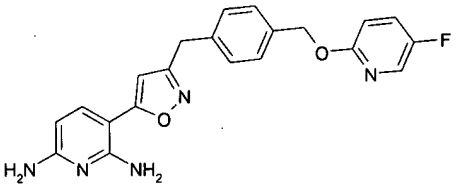
A uma solução de cloreto de (4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,678 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 55-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (57,6 mg, 0,433 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (236 μL, 1,7 mmol). Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada

orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (150 mg, 57%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 4,57 (2H, brs), 5,32 (2H, s), 5,34 (2H, brs), 5,91-5,93 (1H, m), 6,00 (1H, s), 6,47-6,50 (1H, m), 6,64-6,66 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,50 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m).

[Exemplo 114]

3-(3-(4-(5-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



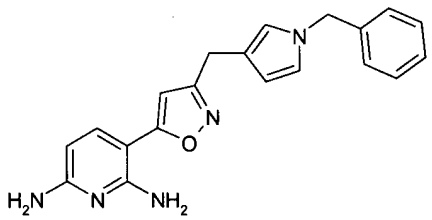
A uma solução de cloreto de (4-(5-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,679 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 56-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (57,7 mg, 0,433 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (237 μL, 1,7 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (86 mg, 32%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 4,62 (2H, brs), 5,07 (2H, s), 5,39 (2H, brs), 5,92-5,94 (1H, m), 6,00 (1H, s), 7,13-7,16 (1H, m), 7,31-7,33 (2H, m), 7,35-7,38 (3H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 8,11-8,12 (1H, m).

[Exemplo 115]

3-(3-(1-Benzil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

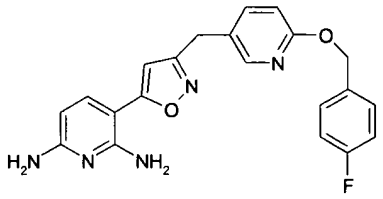


O composto do título (7,6 mg, 2,0%) foi obtido de acordo com o método similar àqueles do Exemplo 3, usando o cloreto de (1-benzil-1*H*-pirrol-3-il)acetoidroximoíla (280 mg, 1,1 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 57-1-3, e a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (74 mg, 0,56 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,70 (2H, s), 5,02 (2H, s), 5,77 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,97 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,09 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo 116]

3-(3-(6-(4-Flúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

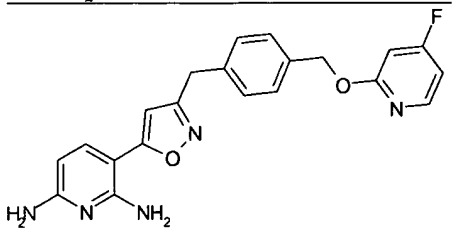


A uma solução de cloreto de (6-(4-flúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (133 mg, 0,450 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 58-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,225 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (10,0 mL), foi adicionada a trietilamina (94,1 µL, 0,675 mmol), que foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 3 : 1), para obter o composto do título (67,4 mg, 76,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,92 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 6,84 (1H, d, 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo 117]

3-(3-(4-(4-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

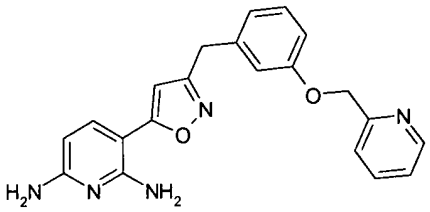


A uma solução de cloreto de (4-(4-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,679 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 59-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (57,7 mg, 0,433 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (237 μL, 1,7 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (113 mg, 43%).

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 5,18 (2H, s), 5,94-5,96 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,99-7,01 (1H, m), 7,097-7,103 (1H, m), 7,34-7,36 (2H, m), 7,40-7,42 (2H, m), 7,54-7,56 (1H, m), 8,14-8,15 (1H, m).

[Exemplo 118]

3-(3-(3-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

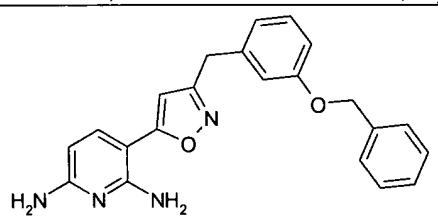


A uma solução de cloreto de 3-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,723 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 60-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (61,4 mg, 0,461 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (252 μL, 1,81 mmol). Esta mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (87 mg, 32%).

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,94-5,97 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,87-6,92 (3H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,53-7,57 (2H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 8,48-8,50 (1H, m).

[Exemplo 119]

3-(3-(3-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

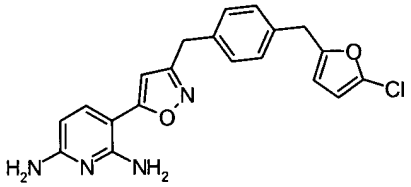


A uma solução de cloreto de (3-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,724 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 61-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (61,5 mg, 0,462 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (252 μL, 1,81 mmol). Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (138 mg, 51%).

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,95-5,97 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,86-6,88 (2H, m), 6,92 (1H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,53-7,55 (1H, m).

[Exemplo 120]

3-(3-(4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



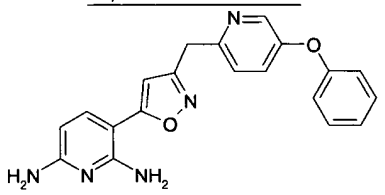
A uma mistura de cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-iilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (25 mg, 0,088 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (9

mg, 0,068 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (19 μL, 0,14 mmol), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título como um trifluoracetato (10 mg, 28%).

MS m/e (ESI) 381,13 (MH^+).

[Exemplo 121]

3-(3-(5-Fenóxi-piridin-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



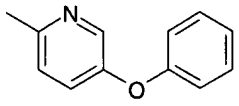
O composto do título (26 mg, 34%) foi obtido de acordo com o método similar àqueles do Exemplo 3, usando o cloreto de (5-fenóxi-piridin-2-il)-acetoidroximoíla (56 mg, 0,21 mmol), descrito no Exemplo de manufatura 121-1-5, e a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (42 mg, 0,32 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,11 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,38-7,45 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, s).

O material de partida, cloreto de (5-fenóxi-piridin-2-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 121-1-1]

2-Metil-5-fenóxi-piridina

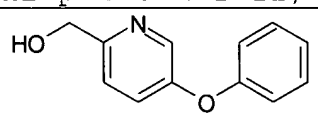


O iodeto de difeniliodônio (5,8 g, 14 mmols), a 3-hidróxi-6-metilpiridina (1,6 g, 14 mmols), o *terc*-butóxido de potássio (1,7 g, 15 mmols), e o tetraidrofurano (60 mL) foram agitados por 2,5 horas, a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, que foi extraída com acetato de etila. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (1,5 g, 56%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 121-1-2]

(5-Fenóxi-piridin-2-il)-metanol



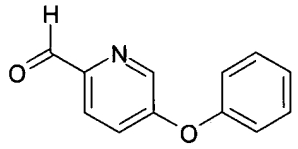
Uma mistura de 2-metil-5-fenóxi-piridina (3,6 g, 19 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 121-1-1, ácido 3-cloroperoxibenzóico (5,6 g, 33 mmols), e cloreto de metileno (80 mL) foi agitada na temperatura ambiente, por 45 minutos. O sulfito de sódio aquoso foi adicionado à solução

de reação, e a camada orgânica foi separada e foi lavada com hidróxido de sódio aquoso a 5 N (7 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o 1-óxido de 2-metil-5-fenóxi-piridina (3,3 g). O 1-óxido de 2-metil-5-fenóxi-piridina (3,3 g, 16 mmols) e o anidrido acético (20 mL) foram agitados por 40 minutos, a 115°C. O anidrido acético foi evaporado sob uma pressão reduzida, o bicarbonato de sódio aquoso e o acetato de etila foram adicionados ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A solução de acetato de etila foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2:1), para obter um éster 5-fenóxi-piridin-2-ilmetílico do ácido acético (3,0 g). O éster 5-fenóxi-piridin-2-ilmetílico do ácido acético (3,0 g, 12 mmols), o hidróxido de sódio a 5 N (8,0 mL), e o metanol (20 mL) foram agitados por 20 minutos, a 60°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada de acetato de etila foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (2,6 g, 65%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,57 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,44 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,38-7,53 (4H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo de Manufatura 121-1-3]

3-Fenóxi-piridina-2-carbaldeído

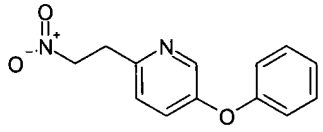


O (5-fenóxi-piridin-2-il)metanol (300 mg, 1,5 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 121-1-2, o óxido de magnésio (IV) (1,3 g, 15 mmols), e a acetona (10 mL) foram agitados sob refluxo, por 20 minutos. Mais óxido de magnésio (IV) (1,5 g, 17 mmol) foi então adicionado, que foi agitado sob refluxo por outros 20 minutos. A solução de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e então o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (220 mg, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,20-7,25 (2H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,47-7,54 (3H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,57-8,60 (1H, m), 9,94 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 121-1-4]

2-(2-Nitro-etil)-5-fenóxi-piridina



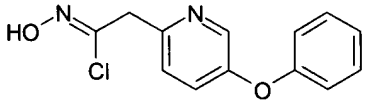
Uma mistura de 5-fenóxi-piridina-2-carbaldeído (700 mg, 3,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 121-1-3, metóxido de lítio (170 mg, 4,6 mmols), nitrometano (280 mg, 4,6 mmols), e metanol (10 mL) foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 2 minutos, na temperatura ambiente, após o que a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O anidrido acético (30 mL) e a trietilamina (1,1 g, 11 mmols) foram adicionados ao resíduo, que foi agitado por 10 minutos na temperatura ambiente, após o que a solução de reação foi concentrada sob

uma pressão reduzida. O acetato de etila foi adicionado ao resíduo, e a camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, uma vez, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, o sulfóxido de dimetila (5,0 mL), o ácido acético (0,50 mL), e o boroidreto de sódio (270 mg, 7,0 mmols) foram adicionados ao resíduo, que foi agitado por 5 minutos na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e então a camada de acetato de etila foi separada e lavada com bicarbonato de sódio aquoso, água, e cloreto de sódio aquoso saturado. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado primeiramente por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), e então cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1, então 2 : 1), para obter o composto do título (76 mg, 8,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,40 (2H,d, J = 6,4 Hz), 4,98 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,02-7,06 (2H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,39-7,46 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 121-1-5]

Cloreto de (5-fenóxi-piridin-2-il)-acetoidroximoíla



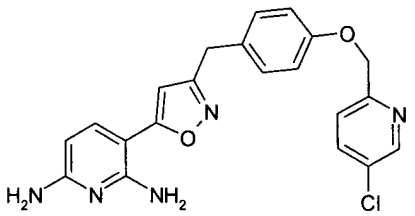
À 2-(2-nitro-etil)-5-fenóxi-piridina (76 mg, 0,31 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 121-1-4 e metanol (6,0 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (24 mg, 0,62 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitado por 3

minutos, e então o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O cloreto de metileno (10 mL) foi adicionado ao resíduo, o cloreto de titânio (IV) (0,11 mL, 1,0 mmol) foi adicionado na temperatura ambiente, que foi agitado por 10 minutos. O bicarbonato de sódio aquoso gelado e o acetato de etila foram adicionados à solução de reação, que foi filtrada através de um recheio de Celite, e então a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (56 mg, 69%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,99 (2H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,13-7,22 (1H, m), 7,34-7,48 (4H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,75 (1H, s).

[Exemplo 122]

3-(3-(4-(5-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



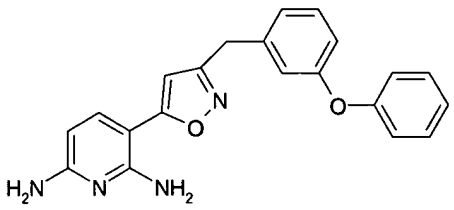
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21,2 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Uma solução de 5-cloro-2-clorometil-piridina (18,9 mg, 0,12 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 63-1-2, em

N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1:1), para obter o composto do título (38,4 mg, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,88 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 123]

3-(3-(3-Fenóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



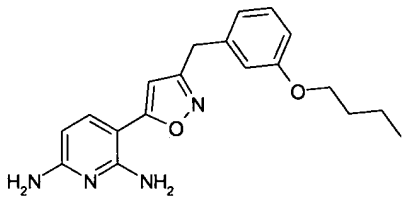
A uma solução de cloreto de (3-fenóxi-fenil)-acetoidroximoíla (133 mg, 0,508 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 64-1-3, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,254 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (10,0 mL), foi adicionada a trietilamina (94,1 μL, 0,675 mmol), na temperatura ambiente, que foi

agitada por 14 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 3 : 1), para obter o composto do título (26,1 mg, 80,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm) : 3,95 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,38 (1H, s), 6,84-6,87 (1H, m), 6,98-7,02 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,31-7,41 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 124]

3-(3-(3-Butóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



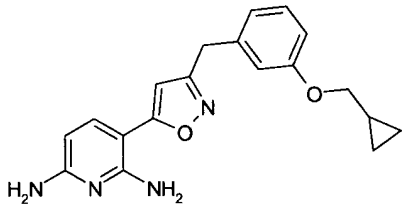
A uma solução de cloreto de (3-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,621 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 65-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (52,8 mg, 0,396 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (216 μL, 1,55 mmol). Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre

sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (43 mg, 21%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,95-0,98 (3H, m), 1,45-1,51 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,59 (2H, brs), 5,36 (2H, brs), 5,91-5,93 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,78-6,86 (4H, m), 7,21-7,24 (1H, m).

[Exemplo 125]

3-(3-(3-Ciclopropilmetóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



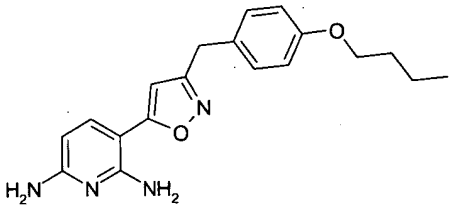
A uma solução de cloreto de (3-ciclopropilmetóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,626 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 66-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (53,2 mg, 0,399 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (218 μL, 1,57 mmol). Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de

etila: heptano = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (117 mg, 56%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,32-0,36 (2H, m), 0,61-0,66 (2H, m), 1,22-1,29 (1H, m), 3,77-3,79 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,58 (2H, brs), 5,35 (2H, brs), 5,91-5,93 (1H, m), 6,00 (1H, s), 6,78-6,87 (3H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,48-7,50 (1H, m).

[Exemplo 126]

3-(3-(4-Butóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



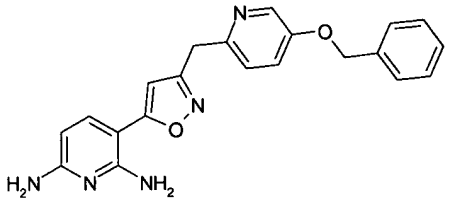
A uma solução de cloreto de (4-butóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,621 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 67-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (52,8 mg, 0,396 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (216 μL, 1,55 mmol). Esta mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (155 mg, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): ,0,95-0,99 (3H, m), 1,46-1,53 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 3,92-3,96 (4H, m),

4,60 (2H, brs), 5,37 (2H, brs), 5,91-5,92 (1H, m), 5,98 (1H, s), 6,84-6,86 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,48-7,50 (1H, m).

[Exemplo 127]

3-(3-(5-Benziloxi-piridin-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma mistura de 2-(5-benziloxi-piridin-2-il)-N-hidróxi-acetamidina (50 mg, 0,19 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 127-1-5, e uma solução aquosa a 5 N de ácido clorídrico (1 mL) foi adicionado o nitrito de sódio (20 mg, 0,29 mmol), a 0°C, que foi agitada por 20 minutos a 0°C. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em tetraidrofurano (3 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (10 mg, 0,39 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (27 μL, 0,19 mmol), que foi agitada por 40 minutos, a 50°C, sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

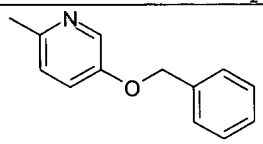
reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), e então purificado adicionalmente por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (4,7 mg, 4,0%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) (MH^+) 374,01 (MH^+)

O material de partida, 2-(5-benziloxi-piridin-2-il)-N-hidróxi-acetamidina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 127-1-1]

5-Benziloxi-2-metil-piridina

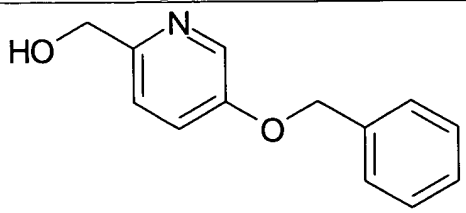


A uma solução de 3-hidróxi-6-metilpiridina (5,00 g, 45,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (2,02 g, 50,4 mmols, 60% em óleo), que foi agitada por 15 minutos a 0°C. A seguir, o brometo de benzila (5,99 mL, 50,4 mmols) foi adicionado a esta mistura de reação, a 0°C, que foi agitada por 3,5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (5,99 g, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,49 (3H, s), 5,08 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,9, 8,4 Hz), 7,31-7,44 (5H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,9 Hz).

[Exemplo de Manufatura 127-1-2]

(5-Benziloxi-piridin-2-il)-metanol



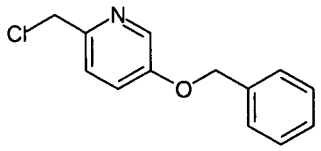
A uma solução de 5-benziloxi-2-metil-piridina (5,99 g, 30,1 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 127-1-1, em cloreto de metileno (100 mL), foi adicionado o ácido *m*-cloroperbenzóico (8,79 g, 33,1 mmols, pureza: 65%), a 0°C, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. O bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, a 0°C, que foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi separada, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o 1-óxido de 5-benziloxi-2-metil-piridina (7,71 g). O anidrido acético (77 mL) foi adicionado ao 1-óxido de 5-benziloxi-2-metil-piridina (7,71 g) assim obtido, que foi agitado por 80 minutos a 120°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e então concentrada sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em etanol (50 mL) foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (7 mL), que foi agitada por 50 minutos, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada

sob uma pressão reduzida. O resíduo foi separado em cloreto de sódio aquoso saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (4,17 g, 54%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,46 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,15 (2H, s), 5,26 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,29-7,40 (4H, m), 7,42-7,45 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,9 Hz).

[Exemplo de Manufatura 127-1-3]

5-Benziloxi-2-clorometil-piridina

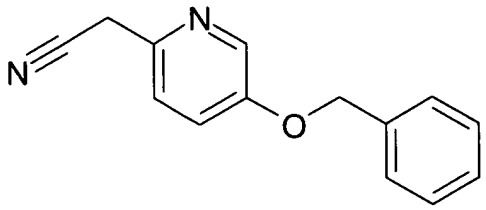


A uma solução de (5-benziloxi-piridin-2-il)-metanol (500 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 127-1-2, em tetracloreto de carbono (10 mL), foi adicionada a trifenil-fosfina (791 mg), que foi refluxada por 19 horas e 35 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (386 mg).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,64 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,25-7,28 (1H, m), 7,35-7,44 (6H, m), 8,34 (1H, d, J = 2,7 Hz).

[Exemplo de Manufatura 127-1-4]

(5-Benziloxi-piridin-2-il)-acetonitrila

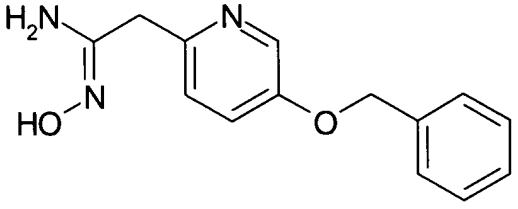


A uma solução de 5-benziloxi-2-clorometil-piridina (2,13 g, 9,11 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 127-1-3, em etanol (30 mL) e água (10 mL) foi adicionado o cianeto de sódio (580 mg, 11,8 mmols), que foi agitada por 4 horas e 25 minutos, sob refluxo. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (1,77 g, 87%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,88 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,32-7,42 (6H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz).

[Exemplo de Manufatura 127-1-5]

2-(5-Benziloxi-piridin-2-il)-N-hidróxi-acetamidina



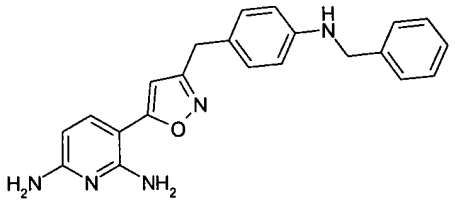
A uma solução de (5-benziloxi-piridin-2-il)-acetonitrila (1,77 g, 7,89 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 127-1-4, em etanol (30 mL), foram adicionados o

cloreto de hidroxilamônio (848 mg, 11,8 mmols) e o carbonato de potássio (2,18 g, 15,8 mmols), que foi agitada por 11 horas e 20 minutos, a 70°C. A mistura foi então agitada por outras 5 horas e 45 minutos, sob refluxo. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (550 mg, 27%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,61 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,47 (6H, m), 8,08 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,32 (1H, s), 9,49 (1H, s).

[Exemplo 128]

3-(3-(4-Benzilamino-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de cloreto de (4-benzilamino-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,546 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 68-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (46,4 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (190 μL, 1,37 mmol). A mistura foi agitada por 6,5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com

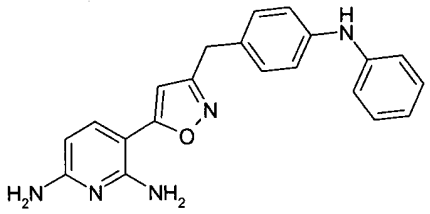
água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (17 mg, 8,4%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,89 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,52-4,58 (2H, m), 5,33 (2H, brs), 5,90-5,92 (1H, m), 5,99 (1H, s), 6,58-6,62 (2H, m), 7,07-7,09 (2H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 7,48-7,52 (1H, m).

Observar que não foi observado que o próton sobre o grupo amino de NH-CH2Ph apareceu sobre o gráfico de RMN.

[Exemplo 129]

3-(3-(4-Fenilamino-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



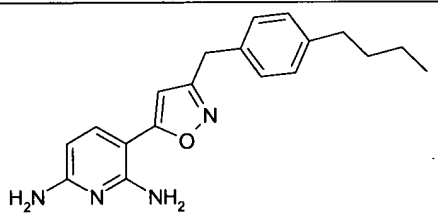
A uma solução de cloreto de (4-fenilamino-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,576 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 69-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (48,9 mg, 0,367 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (201 μL, 1,44 mmol). Esta mistura foi agitada por 6,5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (107 mg, 52%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 4,55 (2H, brs), 5,34 (2H, brs), 5,69 (1H, brs), 5,91-5,94 (1H, m), 6,02 (1H, s), 6,91-6,94 (1H, m), 7,03-7,07 (4H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,49-7,51 (1H, m).

[Exemplo 130]

3-(3-(4-Butil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



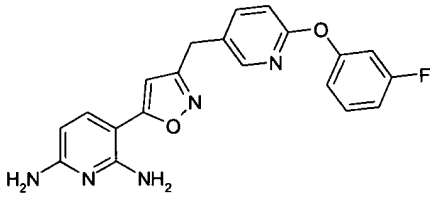
A uma solução de cloreto de (4-butil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,665 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 70-1-3, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (56,5 mg, 0,424 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (232 μL, 1,66 mmol). Esta mistura foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (66 mg, 31%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,90-0,94 (3H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 1,55-1,62 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,55 (1H, brs), 5,34 (2H, brs), 5,91-5,93 (2H,

m), 6,00 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,50 (1H, m).

[Exemplo 131]

3-(3-(6-(3-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

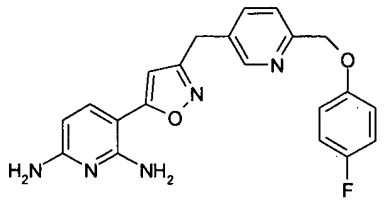


A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (10 mg, 75 μmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (6-(3-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (42 mg, 0,15 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 71-1-4, em tetraidrofurano (2 mL), foi adicionada a trietilamina (21 μL, 0,15 mmol), que foi agitada por 1 hora a 50°C, sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (27 mg, 95%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,98 (2H, s), 4,57 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,94 (1H, dd, J = 0,73, 8,2 Hz), 6,01 (1H, s), 6,86-6,94 (4H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo 132]

3-(3-(6-(4-Flúor-fenoximetil)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



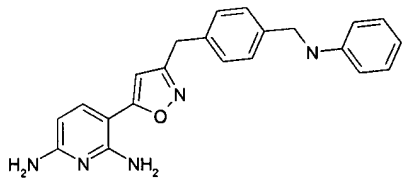
A uma solução de 2-(4-flúor-fenoximetil)-5-(2-nitro-vinil)-piridina (50,0 mg, 0,181 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 72-1-3, em metanol (5,00 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (13,7 mg, 0,362 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (4,00 mL) e o tetraidrofurano anidro (2,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O tetracloreto de titânio (IV) (63,7 μL, 0,579 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), após o que o sistema foi agitado por 40 minutos, a 0°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter um produto bruto (43,0 mg). A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (4,00 mg, 0,030 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e este produto bruto (20,0 mg), em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina

(12,5 μL, 0,090 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com um cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (1,53 mg, 25,4%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 392,18 (MH^+)

[Exemplo 133]

3-(3-(4-Fenilaminometil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de cloreto de (4-fenilaminometil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,546 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 73-1-6, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (46,4 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (104 μL, 0,748 mmol). Esta mistura foi agitada por 7 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma

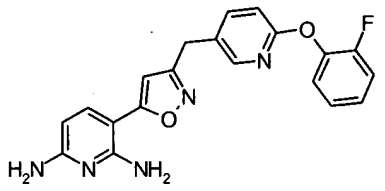
pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 até 1: 2 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (26 mg, 13%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 4,31 (2H, brs), 4,46 (2H, brs), 5,25 (2H, brs), 5,90-5,92 (1H, m), 5,99 (1H, s), 6,62-6,64 (2H, m), 6,69-6,73 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,32-7,34 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m).

Observar que não foi observado que o próton sobre o grupo amino de PhNHCH2 apareceu sobre o gráfico de RMN.

[Exemplo 134]

3-(3-(6-(2-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



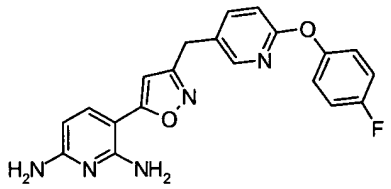
A uma mistura de cloreto de (6-(2-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (28 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 74-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (10 mg, 0,075 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (21 μL, 0,15 mmol), que foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre

NH sílica gel (acetato de etila sozinho), para obter o composto do título (13 mg, 45%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 4,50 (2H, br s), 5,27 (2H, br s), 5,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,99 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16-7,23 (4H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo 135]

3-(3-(6-(4-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



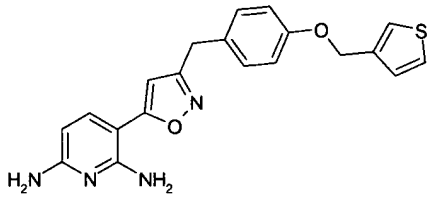
A uma mistura de cloreto de (6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (25 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 75-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (8 mg, 0,060 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (17 μL, 0,12 mmol), que foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (8,7 mg, 38%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 5,81 (2H, br s), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, br s),

6,41 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo 136]

3-(3-(4-(Tiofen-3-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

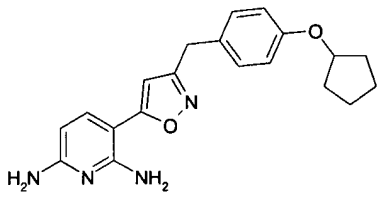


A uma solução de cloreto de (4-(tiofen-3-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,532 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 77-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (45,2 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (185 μL, 1,33 mmol). Esta mistura de reação foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (73 mg, 36%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,87 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,81-5,83 (1H, m), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,94-6,96 (2H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,50-5,56 (3H, m).

[Exemplo 137]

3-(3-(4-Ciclopentilóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

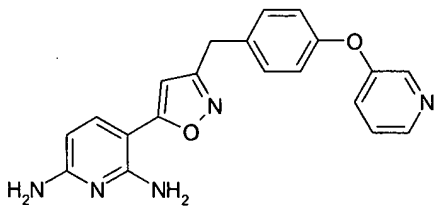


A uma solução de cloreto de (4-ciclopentilóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,592 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 78-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (50,3 mg, 0,378 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (206 μL, 1,48 mmol). Esta mistura de reação foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (64 mg, 31%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,56-1,58 (2H, m), 1,67-1,68 (4H, m), 1,88-1,89 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,76-4,77 (1H, m), 5,79 (2H, brs), 5,81-5,84 (1H, m), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,82-6,84 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m).

[Exemplo 138]

3-(3-(4-(Piridin-3-ilóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



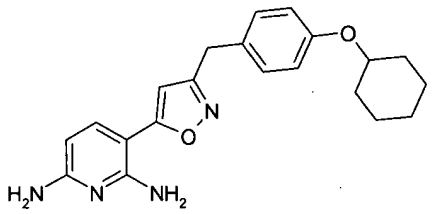
A uma solução de 3-(4-(2-nitro-etil)-fenóxi)-piridina (819 mg, 3,35 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 76-1-3, em metanol (10,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (254 mg, 6,70 mmols), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (15,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (7,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (1,18 mL, 10,7 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), então a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O bicarbonato de sódio aquoso e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a mistura foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi extraída com acetato de etila, e esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, o que deu um produto bruto (400 mg). A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (40,0 mg, 0,300 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e este produto bruto (150 mg), em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (125 µL, 0,900 mmol), que foi agitada por 3 horas a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com

acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com um cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 3 : 1 → 5 : 1), para obter o composto do título (17,0 mg, 15,8%).

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm) : 3,96 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40-7,42 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,35-8,38 (2H, m).

[Exemplo 139]

3-(3-(4-Cicloexilóxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



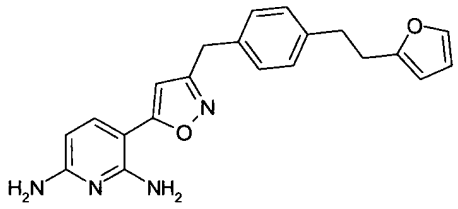
A uma solução de cloreto de (4-cicloexilóxi-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,56 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 79-1-4, e 3-etinil-piridina-2,6-diamina (47,6 mg, 0,357 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (195 μL, 1,4 mmol). Esta mistura de reação foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato

de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano: acetato de etila = 1 : 1 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (83 mg, 41%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24-1,41 (3H, m), 1,46-1,52 (3H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 1,97-1,99 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,18-4,24 (1H, b), 4,46 (2H, brs), 5,25 (2H, brs), 5,90-5,93 (1H, m), 6,00 (1H, s), 6,84-6,86 (2H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m).

[Exemplo 140]

3-(3-(4-(2-Furan-2-il-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



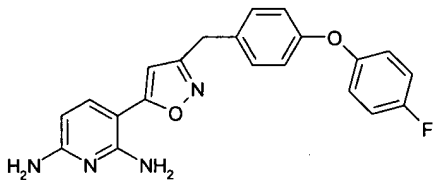
A uma mistura de cloreto de (4-(2-furan-2-il-etil)fenil)-acetoidroximoíla (100 mg, 0,38 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 80-1-7, e tetraidrofurano (3 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (25,3 mg, 0,19 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (0,1 mL, 0,76 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (50 mg, 72%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,88-2,98 (4H, m), 3,98 (2H, s), 4,47 (2H, brs), 5,26 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,97 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 2,0, 3,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 141]

3-(3-(4-(Flúor-fenóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de cloreto de (4-(4-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (290 mg, 1,04 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 141-1-3, e 3-etinil-piridina-2,6-diamina (40,0 mg, 0,300 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (105 µL, 0,750 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 16 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada na temperatura ambiente à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo

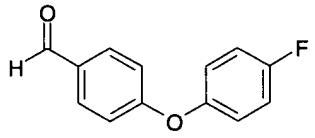
foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 3 : 1 → acetato de etila), para obter o composto do título (38,1 mg, 33,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,94 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,39 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,19-7,24 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(4-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 141-1-1]

4-(4-Flúor-fenóxi)-benzaldeído

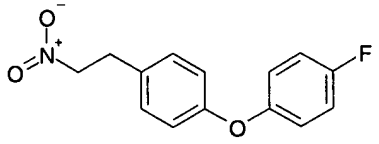


A uma solução de 4-fluorfenol (5,00 g, 44,6 mmols) e 4-fluorbenzaldeído (4,00 mg, 32,2 mmols), em N,N-dimetilformamida (40,0 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (13,4 g, 96,6 mmols), que foi agitada por 21 horas a 80°C. A solução de reação foi então esfriada para a temperatura ambiente, a água foi adicionada a ela, e a solução de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 15 → 1 : 10), para obter o composto do título (6,60 g, 90,1%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 7,02-7,11 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,91 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 141-1-2]

4-(4-Flúor-fenóxi)-1-(2-nitro-etil)-benzeno



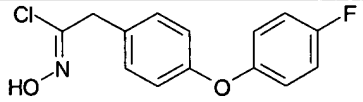
A uma solução de 4-(4-flúor-fenóxi)-benzaldeído (3,00 g, 48,4 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 141-1-1, em ácido acético (30,0 mL), foram adicionados o nitrometano (4,03 g, 66,0 mmols) e o acetato de amônio (2,03 g, 26,4 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 110°C. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e um cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, o que deu um produto bruto (3,4 g). A uma solução deste produto bruto (3,4 g) e ácido acético (3,00 mL), em sulfóxido de dimetila (30,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (793 mg, 21,0 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi então adicionada, gota a gota, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 3 → 1 : 1), para obter o composto do título (1,80 g, 52,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,84 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 141-1-3]

Cloreto de (4-(4-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla



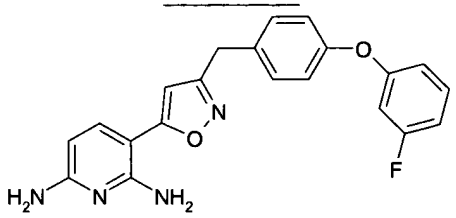
A uma solução de 4-(4-flúor-fenóxi)-1-(2-nitro-etil)-benzeno (500 mg, 1,91 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 141-1-2, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (145 mg, 3,82 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (5,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (525 μL, 4,78 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), após o que o sistema foi agitado por 30 minutos, na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (500 mg, 93,6%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,80 (2H, s), 6,95-6,97 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,21-7,27 (4H, m), 11,73 (1H, s).

[Exemplo 142]

3-(3-(4-(3-Flúor-fenóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

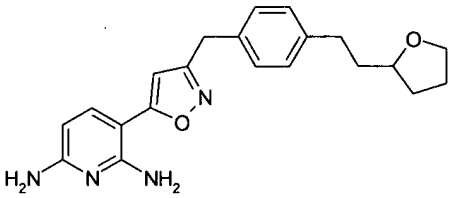


A uma solução de cloreto de (4-(3-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (210 mg, 0,622 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 81-1-2, e 3-etinil-piridina-2,6-diamina (30,0 mg, 0,225 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (94,1 μL, 0,675 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (29,0 mg, 34,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,97 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,41 (1H, s), 6,79-6,81 (1H, m), 6,84-6,87 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 143]

3-(3-(4-(2-(Tetraidrofuran-2-il)-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



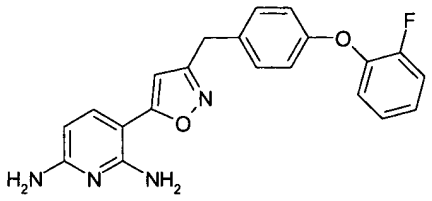
A uma mistura de cloreto de (4-(2-tetraidrofuran-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla (145 mg, 0,54 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 82-1-6, e tetraidrofurano (3 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (36 mg, 0,27 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. Esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (76 mg, 77%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m),

3,91 (2H, s), 4,47 (2H, brs), 5,26 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,99 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 144]

3-(3-(4-(2-Flúor-fenóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



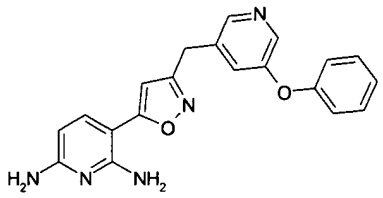
A uma solução de cloreto de (4-(2-flúor-fenóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (210 mg, 0,622 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 83-1-3, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,225 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (94,1 µL, 0,675 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 16 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (41,7 mg, 49,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,94 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,82-5,85 (1H, m), 6,12 (2H, brs), 6,39 (1H,

s), 6,92-6,95 (2H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m).

[Exemplo 145]

3-(3-(5-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 3-(2-nitro-etil)-5-fenóxi-piridina (210 mg, 0,860 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 145-1-4, em metanol (5 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (65 mg, 1,72 mmol), que foi agitada por 25 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. A uma suspensão deste resíduo em tetraidrofurano (5 mL) e cloreto de metileno (5 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (IV) (236 µL, 2,15 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 50 minutos a 0°C. O hidrogenocarbonato de sódio foi adicionado à mistura de reação, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em tetraidrofurano (4 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (15 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (240 µL, 1,72 mmol), que foi agitada por 1 hora e 15 minutos, a 50°C. A água foi

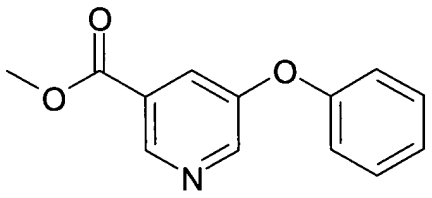
adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (5,6 mg, 1,1%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) (MH^+) 360,02 (MH^+)

O material de partida, 3-(2-nitro-etil)-5-fenóxi-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 145-1-1]

Éster metílico do ácido 5-fenóxi-nicotínico



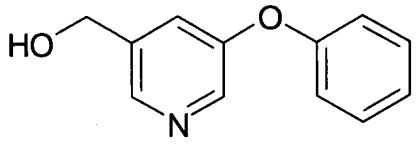
A uma solução de éster metílico do ácido 5-hidróxi-nicotínico (903 mg, 5,90 mmols), em tetraidrofurano (10 mL) e N,N-dimetilformamida (10 mL), foram adicionados o cloreto de difeniliodônio (1,87 g, 5,90 mmols) e o *t*-butóxido de potássio (662 mg, 5,90 mmols), a 0°C, que foi agitada por 2 horas e 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi

concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (1,11 g, 82%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,93 (3H, s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 1,7, 2,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,7 Hz).

[Exemplo de Manufatura 145-1-2]

(5-Fenóxi-piridin-3-il)-metanol



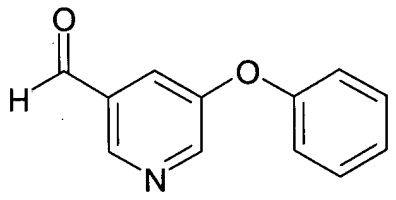
A uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (689 mg, 14,5 mmols, pureza: 80%), em tetraidrofurano (20 mL), foi adicionado o éster metílico do ácido 5-fenóxi-nicotínico (1,11 g, 4,84 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 145-1-1, a 0°C, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. Primeiramente a água (689 μL), então uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (689 μL), e então a água (2,07 mL) foram adicionadas, a 0°C, à mistura de reação, que foi filtrada através de um recheio de Celite. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (756 mg, 78%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):1,77 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,15-

7,19 (1H, m), 7,32-7,33 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 8,33-8,34 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 145-1-3]

5-Fenóxi-piridina-3-carbaldeído

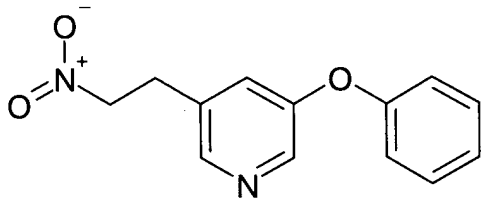


A uma solução de (5-fenóxi-piridin-3-il)-metanol (756 mg, 3,76 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 145-1-2, em cloreto de metileno (20 mL), foi adicionado o dióxido de manganês (IV) (3,27 g, 37,6 mmols), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Os insolúveis foram removidos por filtração através de um recheio de Celite, após o que o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1 a 1 : 1) para obter o composto do título (607 mg, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):7,06-7,08 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 1,7, 2,9 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,1 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 145-1-4]

3-(2-Nitro-etil)-5-fenóxi-piridina

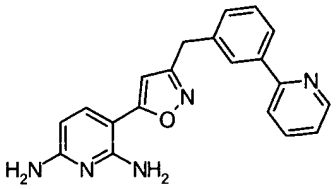


A uma solução de 5-fenóxi-piridina-3-carbaldeído (607 mg, 3,05 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 145-1-3, em ácido acético (15 mL), foram adicionados o nitrometano (826 μL, 15,3 mmols) e o acetato de amônio (470 mg, 6,10 mmols), e que foi agitada por 3 horas, a 100°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em sulfóxido de dimetila (10 mL) e ácido acético (1 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (182 mg, 4,58 mmols), que foi agitada por 20 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (210 mg, 28%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,34 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,44-7,48 (2H, m), 8,23-8,24 (2H, m).

[Exemplo 146]

3-(3-(3-Piridin-2-il-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

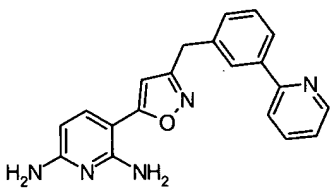


A uma mistura de cloreto de (3-(piridin-2-il)-fenil)-acetoidroximoíla (50 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 84-1-3, e tetraidrofurano (2 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (6,0 mg, 0,045 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (38 µL, 0,27 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título em um produto bruto. Então, o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,7 mg, 14%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 344,24 (MH^+)

[Exemplo 147]

3-(3-Bifenil-3-ilmetil-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

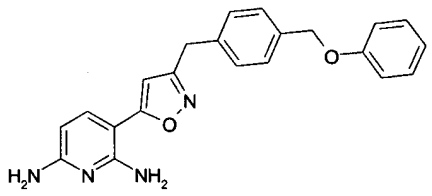


A uma mistura de cloreto de bifenil-3-il-acetoiroximoíla (60 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 85-1-3, e tetraidrofurano (3 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (15 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (94 μL, 0,68 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título em um produto bruto. Então, o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (32 mg, 62%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 343,18 (MH^+)

[Exemplo 148]

3-(3-(4-Fenoximetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



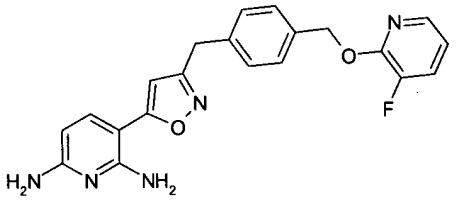
A uma solução de cloreto de (4-fenoximetil-fenil)-acetoidroximoíla (150 mg, 0,545 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 86-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (46,3 mg, 0,348 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3,

em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (104 µL, 0,747 mmol), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (45 mg, 22%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 4,46 (2H, brs), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, brs), 5,91-5,93 (1H, m), 5,99 (1H, s), 6,97-6,99 (3H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,40-7,42 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m).

[Exemplo 149]

3-(3-(4-(3-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de cloreto de (4-(3-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (33 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 149-1-4, em tetraidrofurano (2 mL), foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (10 mg, 75 µmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (21 µL, 0,15 mmol), que foi agitada por 2 horas e 25 minutos a 50°C e sob atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à mistura de reação, na

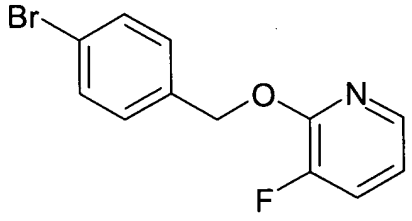
temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (27 mg, 92%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,97 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,80 (2H, s), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 4,6, 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz).

O material de partida, cloreto de (4-(3-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 149-1-1]

2-(4-Bromo-benziloxi)-3-flúor-piridina



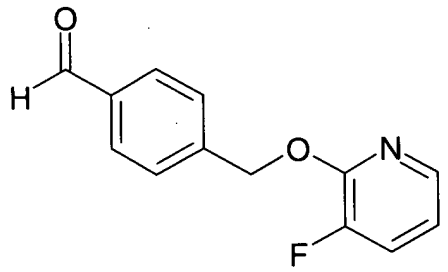
A uma solução de (4-bromo-fenil)-metanol (1,56 g, 8,34 mmols) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (401 mg, 8,35 mmols, 50% em óleo), que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. Então, uma solução de 2-cloro-3-fluorpiridina (967 mg, 7,35 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionada a esta mistura,

que foi agitada por 1 hora e 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (2,03 g, 98%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):5,13 (2H, s), 7,17 (1H, dd, J = 4,4, 8,1 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 2,0, 4,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 149-1-2]

4-(3-Flúor-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído



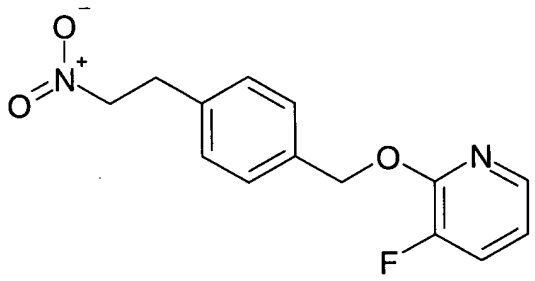
A uma solução de 2-(4-bromo-benziloxi)-3-flúor-piridina (2,03 g, 7,20 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 149-1-1, em tetraidrofurano (40 mL), foi adicionado o *n*-Butil lítio (5,04 mL, solução a 1,6 M em hexano, 7,92 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 45 minutos a -78°C. Então, a N,N-dimetilformamida (725 μL, 9,36 mmols) foi adicionada à mistura de

reação, a -78°C, que foi agitada por 1 hora e 10 minutos, ao mesmo tempo em que a temperatura era elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (887 mg, 53%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):5,26 (2H, s), 7,17-7,26 (2H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,8, 4,4 Hz), 10,0 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 149-1-3]

3-Flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina



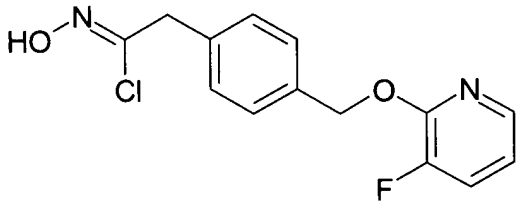
A uma solução de 4-(3-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (887 mg, 3,84 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 149-1-2, em ácido acético (20 mL), foram adicionados o nitrometano (1,04 mL, 19,2 mmols) e o acetato de amônio (592 mg, 7,68 mmols), que foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 4 horas e 30 minutos, a 100°C. A água foi adicionada à mistura de reação, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi

separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em sulfóxido de dimetila (20 mL) e ácido acético (1 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (291 mg, 7,68 mmols), que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à solução de reação, na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2:1), para obter o composto do título (674 mg, 64%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,62 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,15 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,23-7,25 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1,6, 4,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 149-1-4]

Cloreto de (4-(3-flúor-piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla



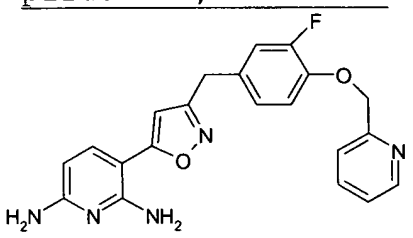
A uma solução de 3-flúor-2-(4-(2-nitro-etil)-

benziloxi)-piridina (674 mg, 2,44 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 149-1-3, em metanol (10 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (185 mg, 4,87 mmol), que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. A uma suspensão deste resíduo em tetraidrofurano (10 mL) e cloreto de metileno (10 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (IV) (590 μL, 5,37 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 1 hora a 0°C. A água foi adicionada à mistura de reação, a 0°C, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada com sílica gel neutra. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (629 mg, 88%). Este composto foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,82 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,17 (1H, ddd, J = 0,4, 4,8, 8,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, s), 8,01 (1H, dd, J = 1,7, 4,6 Hz).

[Exemplo 150]

3-(3-(3-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



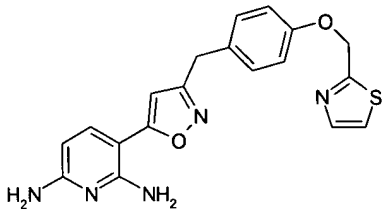
A uma solução de 2-(2-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (500 mg, 1,81 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 87-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (137 mg, 3,61 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano (15,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (7,00 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (656 µL, 5,97 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), e que foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O bicarbonato de sódio aquoso e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), que foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi extraída com acetato de etila, e esta camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter um produto bruto (300 mg). A uma solução deste produto bruto (150 mg) e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30,0 mg, 0,225 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (94,1 µL, 0,675 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio

anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → 10 : 1), para obter o composto do título (35,0 mg, 39,7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,90 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,38 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,58 (1H, d, J = 8,8 Hz).

[Exemplo 151]

3-(3-(4-(Tiazol-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



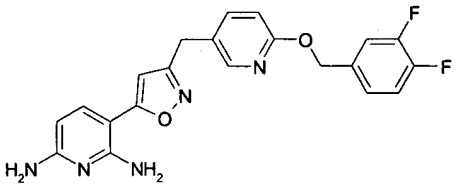
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (35,4 μL, 0,18 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. Uma solução de 2-clorometil-tiazol (28,4 mg, 0,21 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 88-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionada a uma suspensão deste sólido em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 3 horas a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de

etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (43,0 mg, 64%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,89 (2H, s), 5,41 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz).

[Exemplo 152]

3-(3-(6-(3,4-Diflúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

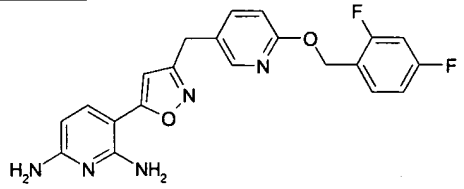


O composto do título (90 mg, 73%) foi obtido de acordo com o método similar àqueles do Exemplo 3, usando a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (40 mg, 0,30 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e o cloreto de (6-(3,4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (140 mg, 0,45 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 89-1-1.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,92 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,40 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,39-7,47 (1H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 8,14 (1H, s).

[Exemplo 153]

3-(3-(6-(2,4-Diflúor-benziloxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

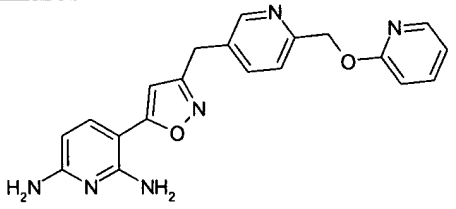


O composto do título (62 mg, 67%) foi obtido de acordo com o método similar àqueles do Exemplo 12, usando a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (30 mg, 0,23 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e o cloreto de (6-(2,4-diflúor-benziloxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (110 mg, 0,34 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 90-1-1.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,92 (2H, s), 5,34 (2H, s), 5,81 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07-7,14 (1H, m), 7,25-7,33 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56-7,64 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo 154]

3-(3-(6-(Piridin-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de cloreto de (6-(piridin-2-iloximetil)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (24 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 154-1-8, em tetraidrofurano (2 mL), foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (5,0 mg, 38

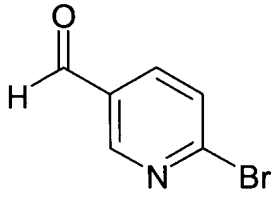
μmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (13 μL, 94 μmols), que foi agitada por 1 hora a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (8,2 mg, 58%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,03 (2H, s), 4,53 (2H, s), 5,28 (2H, s), 5,50 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,00 (1H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O material de partida, cloreto de (6-(piridin-2-iloximetil)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 154-1-1]

6-Bromo-piridina-3-carbaldeído



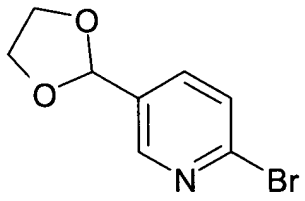
A uma solução de 2,5-dibromopiridina (3,00 g, 12,7 mmols), em éter dietílico (60 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (7,99 mL, solução a 1,6 M em hexano, 12,7 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 50 minutos a -78°C. Então, a N,N-dimetilformamida (1,18 mL,

15,2 mmols) foi adicionada à mistura, que foi agitada por 35 minutos, ao mesmo tempo em que a temperatura era elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (1,56 g, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):7,69 (1H, dd, J = 0,73, 8,2 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 8,84 (1H, dd, J = 0,73, 2,4 Hz), 10,1 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 154-1-2]

2-Bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina



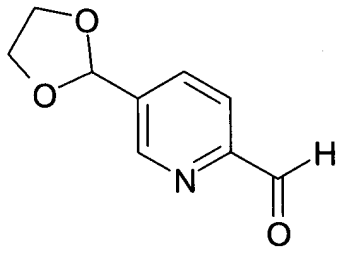
A uma solução de 6-bromo-piridina-3-carbaldeído (5,0 g, 27 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 154-1-1-, em tolueno (100 mL), foram adicionados o etileno glicol (3,0 mL, 54 mmols) e o monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (512 mg, 2,7 mmols), que foi refluxada por 3 horas e 40 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado,

secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (6,0 g, 97%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,03-4,13 (4H, m), 5,83 (1H, s), 7,49-7,52 (1H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 154-1-3]

5-[1,3]Dioxolan-2-il-piridina-2-carbaldeído



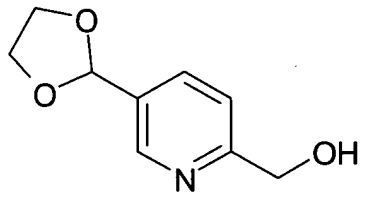
A uma solução de 2-bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina (4,77 g, 20,7 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 154-1-2, em tetraidrofurano (100 mL), foi adicionado o *n*-butil lítio (14,3 mL, solução a 1,6 M em hexano, 22,8 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 20 minutos a -78°C. Então, a N,N-dimetilformamida (1,92 mL, 24,8 mmols) foi adicionada à mistura de reação, que foi agitada por 15 minutos, ao mesmo tempo em que a temperatura era elevada para a temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (1,73 g, 47%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,07-4,16 (4H, m), 5,94 (1H, s), 7,98 (2H, s), 8,88 (1H, s), 10,1 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 154-1-4]

(5-[1,3]Dioxolan-2-il-piridin-2-il)-metanol

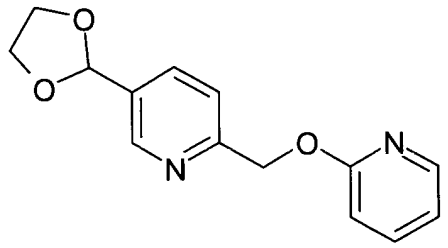


A uma solução de 5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina-2-carbaldeído (1,73 g, 9,66 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 154-1-3, em etanol (20 mL) e tetraidrofurano (20 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (731 mg, 19,3 mmols), que foi agitada por 25 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), para obter o composto do título (1,37 g, 78%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,65 (1H, s), 4,05-4,16 (4H, m), 4,78 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,26-7,28 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 154-1-5]

5-[1,3]Dioxolan-2-il-2-(piridin-2-iloximetil)-piridina

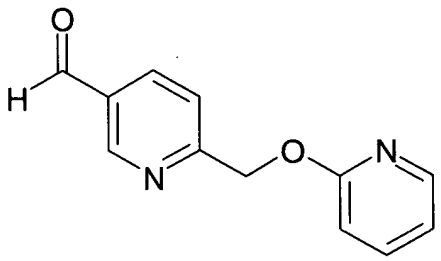


A uma solução de (5-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-2-il)-metanol (1,37 g, 7,56 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 154-1-4, em N,N-dimetilformamida (40 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (333 mg, 8,32 mmols, 60% em óleo), que foi agitada por 5 minutos a 0°C. A seguir, a 2-fluorpiridina (716 μL, 8,32 mmols) foi adicionada à mistura de reação, que foi agitada por 45 minutos a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1 até 1 : 1), para obter o composto do título (1,51 g, 77%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,04-4,15 (4H, m), 5,53 (2H, s), 5,87 (1H, s), 6,86-6,91 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58-7,63 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 8,14-8,16 (1H, m), 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 154-1-6]

6-(Piridin-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído

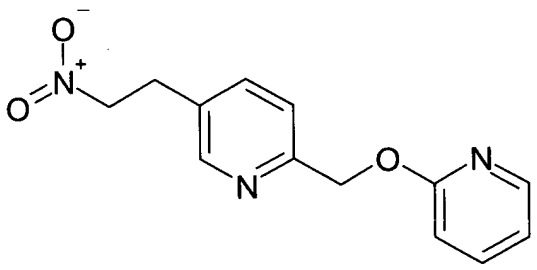


A uma solução de 5-[1,3]dioxolan-2-il-2-(piridin-2-iloximetil)-piridina (1,51 g, 5,85 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 154-1-5, em tetraidrofurano (15 mL) e sulfóxido de dimetila (10 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de ácido clorídrico (3 mL), que foi agitada por 25 minutos, na temperatura ambiente, e então por outra 1 hora e 20 minutos, a 60°C. Uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (603 mg, 48%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):5,61 (2H, s), 6,90-6,94 (2H, m), 7,26-7,66 (2H, m), 8,12-8,14 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 9,05 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,1 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 154-1-7]

5-(2-Nitro-etil)-2-(piridin-2-iloximetil)-piridina

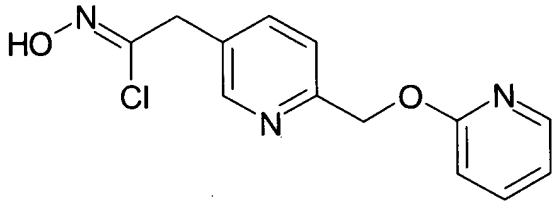


A uma solução de 6-(piridina-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído (504 mg, 2,35 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 154-1-6, em ácido acético (20 mL), foram adicionados o nitrometano (635 μL, 11,8 mmols) e o acetato de amônio (363 mg, 4,71 mmols), que foi agitada por 4 horas, a 100°C, sob uma atmosfera de nitrogênio. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em sulfóxido de dimetila (25 mL) e ácido acético (2,5 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (178 mg, 4,71 mmols), que foi agitada por 25 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (93 mg, 15%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,66 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,83 (2H, s), 6,90-6,96 (2H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 154-1-8]

Cloreto de (6-(piridin-2-iloximetil)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla

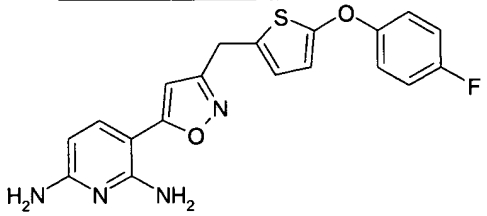


A uma solução de 5-(2-nitro-etil)-2-(piridin-2-iloximetil)-piridina (93 mg, 0,36 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 154-1-7, em metanol (5 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (27 mg, 0,72 mmol), que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. A uma suspensão deste resíduo em tetraidrofurano (3 mL) e cloreto de metileno (3 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (IV) (87 μL, 0,79 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 2 horas a 0°C. Mais tetracloreto de titânio (IV) (50 μL, 0,46 mmol) foi adicionado, a -78°C, que foi agitado por 3 horas a 0°C. A água foi adicionada à mistura de reação, a 0°C, que foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (24 mg). Este

composto foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

[Exemplo 155]

3-(3-(5-(4-Flúor-fenóxi-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

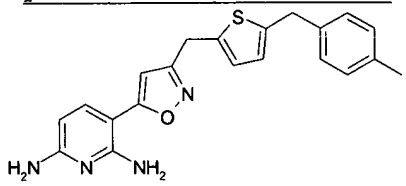


A uma solução de cloreto de (5-(4-flúor-fenóxi)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (250 mg, 0,875 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 91-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (50,0 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (157 μL, 1,27 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 60°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 2 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (20,9 mg, 14,5%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 4,09 (2H, s), 5,82 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,14 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo 156]

3-(3-(5-(4-Metil-benzil)-tiofen-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

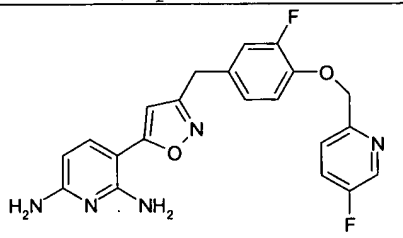


A uma solução de cloreto de (5-(4-metil-benzil)-tiofen-2-il)-acetoidroximoíla (250 mg, 0,894 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 92-1-5, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (50,0 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (157 μL, 1,13 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos a 60°C. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila: heptano = 2 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (49,8 mg, 35,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2,25 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,07 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,13 (2H, brs), 6,39 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,08-7,13 (4H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 157]

3-(3-(3-Flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

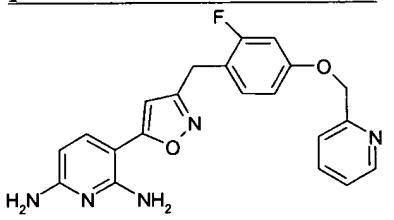


A uma solução de cloreto de (3-flúor-4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (170 mg, 0,554 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 94-1-3, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (40,0 mg, 0,300 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (125 μL, 0,900 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → 3 : 1), para obter o composto do título (59,0 mg, 48,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,90 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (1H, brs), 6,38 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 7,76-7,81 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 158]

3-(3-(2-Flúor-4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



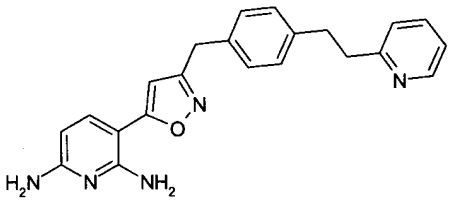
A uma solução de 2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (400 mg, 1,45 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 95-1-3, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (110 mg, 2,90 mmols), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o diclorometano anidro (20,0 mL) e o tetraidrofurano anidro (10,0 mL) foram adicionados ao resíduo. O cloreto de titânio (IV) (510 µL, 4,64 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), que foi agitada por 60 minutos na temperatura ambiente. A água, o acetato de etila, e o tetraidrofurano foram adicionados à mistura de reação, sobre um banho de gelo (0°C), e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter um produto bruto (360 mg). A uma solução de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (40,0 mg, 0,300 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e este produto bruto (180 mg), em tetraidrofurano (5,00 mL), foi adicionada a trietilamina (125 µL, 0,900 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi

adicionada à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → 3 : 1), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (3,20 mg, 1,72%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

MS m/e (ESI) 392,19 (MH^+)

[Exemplo 159]

3-(3-(4-(2-Piridin-2-il-etil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



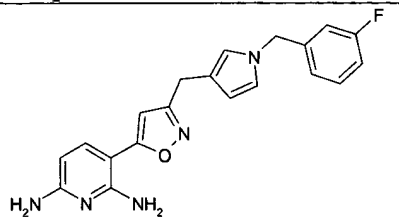
A uma mistura de cloridrato de cloreto de (4-(2-piridin-2-il-etil)-fenil)-acetoidroximoíla (780 mg, 2,51 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 93-1-8, e dimetilformamida (10 mL) foram adicionadas a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (96 mg, 0,721 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e a trietilamina (1,05 mL, 7,53 mmols), que foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. Esta camada orgânica foi

lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 6, então acetato de etila), para obter o composto do título (80 mg, 30%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,00-3,10 (4H, m), 3,98 (2H, s), 4,46 (2H, brs), 5,25 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,99 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 6,0, 7,6 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0 Hz) .

[Exemplo 160]

3-(3-(1-(3-Flúor-benzil)-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



O cloreto de 1-(3-flúor-benzil)-1*H*-pirrol-3-il)-acetoidroximoíla (1,1 g) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 57-1-3, usando o 1-(3-flúor-benzil)-3-(2-nitro-etil)-1*H*-pirrol (1,7 g, 6,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 160-1-1. O composto do título (4,7 mg, 4,3%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 12, usando a 3-etinil-piridin-2,6-diamina (40 mg, 0,30 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e o cloreto de 1-(3-flúor-

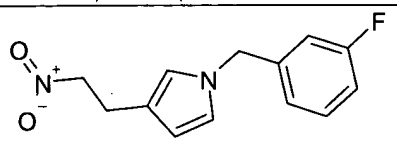
benzil)-1*H*-pirrol-3-il)-acetoidroximoíla (400 mg, 1,5 mmol) acima mencionado.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,71 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,77 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,99 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,09 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06-7,12 (1H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz).

O material de partida, 1-(3-flúor-benzil)-3-(2-nitro-etil)-1*H*-pirrol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 160-1-1]

1-(3-Flúor-benzil)-3-(2-nitro-etil)-1*H*-pirrol

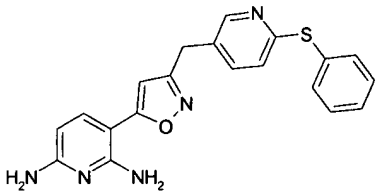


O composto do título (1,7 g, 48%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles dos Exemplos de Manufatura 57-1-1 até 57-1-2, usando o 1-(3-flúor-benzil)-1*H*-pirrol-3-carbaldeído (2,9 g, 14 mmols).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,05 (2H, s), 5,94 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,90-6,95 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06-7,12 (1H, m), 7,33-7,49 (1H, m).

[Exemplo 161]

3-(3-(6-Fenilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

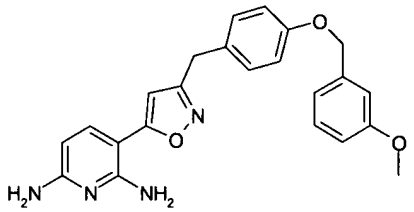


A uma solução de cloreto de (6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (100 mg, 0,359 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 97-1-4, e 3-etinil-piridin-2,6-diamina (15 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, em tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada a trietilamina (55 μL, 0,40 mmol), que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 1 hora, a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (25 mg, 58%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,94 (2H, s), 4,51 (2H, s), 5,26 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,97 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,40-7,43 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,57-7,60 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 162]

3-(3-(4-(3-Metóxi-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

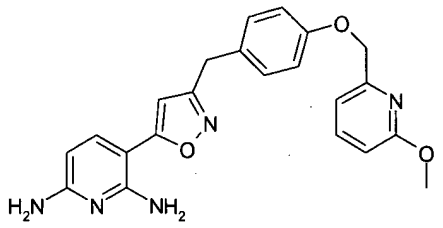


A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21,2 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de 3-metoxibenzila (17,0 mg, 0,11 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 12 horas a 60°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (34,4 mg, 81%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,75 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,89 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,86-6,89 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,0, 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 163]

3-(3-(4-(6-Metóxi-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



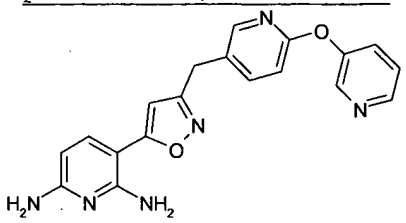
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (30 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21,2 μL, 0,11 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 2-cloromeitl-6-metoxipiridina (20,0 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 99-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (26,1 mg, 61%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,85 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J =

0,8, 8,4 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,74 (1H, m).

[Exemplo 164]

3-(3-(6-(Piridin-3-ilóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma mistura de 5-(2-nitroetil)-2-(piridin-3-ilóxi)piridina (157,0 mg, 0,64 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 100-1-2, e metanol (6 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (48,7 mg, 1,28 mmol), que foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi então concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura deste sólido em diclorometano (4 mL) e tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (155,0 μL, 1,41 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 3 horas a 0°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. A uma mistura do resíduo resultante (30,7 mg), 3-etinil-piridin-2,6-diamina (15,4 mg, 0,12 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, tetraidrofurano (1 mL), e sulfóxido de dimetila (1 mL) foi adicionada a trietilamina (32,4 μL, 0,23 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora a 55°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura

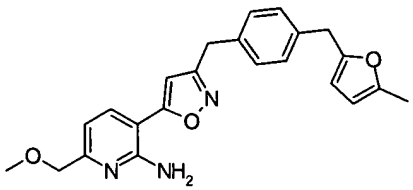
ambiente, a água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), e então adicionalmente purificado por cromatografia em camada fina preparativa (NH sílica gel, acetato de etila), para obter o composto do título (3,6 mg, 9%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,98 (2H, s), 4,52 (2H, brs), 5,28 (2H, brs), 5,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,01 (1H, s), 6,96 (1H, dd, J = 0,4, 8,4 Hz), 7,34 (1H, ddd, J = 0,8, 4,4, 8,4 Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,66 (1H, dd, 2,4, 8,4 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 0,8, 2,4 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 1,2, 1,6, 4,8, 5,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS m/e (ESI) 361,05 (MH^+)

[Exemplo 165]

<u>6-Metoximetil-3-(3-(4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina</u>



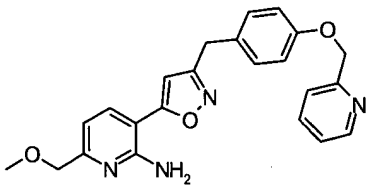
A uma mistura de cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (11 mg, 0,043 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-

ilmetila (6,5 mg, 0,035 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 26-1-7, e a trietilamina (9,6 µL, 0,069 mmol), que foi agitada por 3 horas a 40°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 3), para obter o composto do título (9,2 mg, 58%, pureza: 84%) como uma mistura com o material de partida 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-ilamina.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,02 (2H, s), 4,42 (2H, s), 5,46 (2H, brs), 5,85-5,87 (2H, m), 6,23 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (4H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[Exemplo 166]

6-Metoximetil-3-(3-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 4-(5-(2-amino-6-metoximetil-piridin-3-il)isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,16 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 166-1-1, em metanol (1,5 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (160 µL, 0,16 mmol), que foi concentrada sob uma pressão reduzida. A N,N-dimetilformamida (1,5 mL) foi

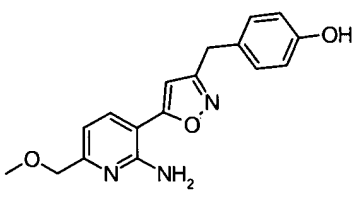
adicionada ao resíduo assim obtido, na temperatura ambiente, e o cloreto de 2-picolila (29 mg, 0,23 mmol; este cloreto de 2-picolila foi preparado por adição de uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio ao cloridrato de cloreto de 2-picolila) foi adicionado à mistura de reação, na mesma temperatura. A mistura de reação foi agitada por 100 minutos na mesma temperatura. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 1), para obter o composto do título (32 mg, 52%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,46 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,41 (2H, s), 5,20 (2H, s), 5,43 (2H, br s), 6,22 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95-6,97 (2H, m), 7,19-7,24 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz).

O material de partida, 4-(5-(2-amino-6-metoximetil-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 166-1-1]

4-(5-(2-Amino-6-metoximetil-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol



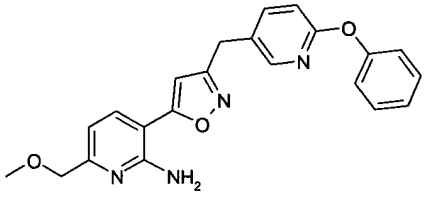
A uma mistura de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol

-5-il)-6-metoximetil-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,075 mmol), descrita no Exemplo 26, e diclorometano (1 mL) foi adicionado o tribrometo de boro (220 µL, solução a 1 M em diclorometano, 0,22 mmol), a -78°C, que foi agitada por 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, o metanol foi adicionado na mesma temperatura, e o tribrometo de boro em excesso foi finalizado. A mistura de reação foi gradualmente deixada na temperatura ambiente, uma solução aquosa de acetato de sódio foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi neutralizada, após o que a água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1), para obter o composto do título (4,6 mg, 20%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,47 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,43 (2H, s), 5,50 (2H, br s), 6,22 (1H, s), 6,78-6,83 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz)

[Exemplo 167]

<u>6-Metoximetil-3-(3-(6-fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina</u>



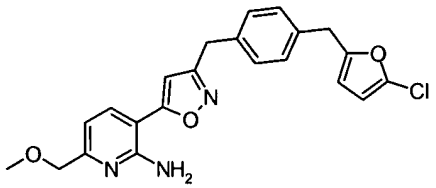
A uma solução de cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (93 mg, 0,36 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 40-1-4, e 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-

ilamina (32 mg, 0,20 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 26-1-7, em tetraidrofurano (2 mL) foi adicionada a trietilamina (55 µL, 0,39 mmol), que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 5 horas e 25 minutos, a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (54 mg, 71%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,35 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,33 (2H, s), 6,31 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,83 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,12 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 168]

3-(3-(4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-6-metoximetil-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (25 mg, 0,088 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 3-etinil-6-metoximetil-piridin-2-

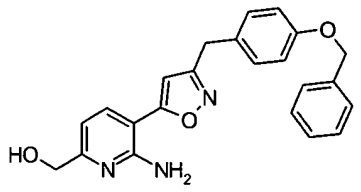
ilamina (11 mg, 0,069 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 26-1-7, e a trietilamina (19 μL, 0,014 mmol), que foi agitada por 1 hora a 55°C. A mistura foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título como um produto bruto. Este produto foi então purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (7,5 mg, 27%).

MS m/e (ESI) 410,10 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,46 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,03 (2H, s), 4,42 (2H, s), 5,46 (2H, br s), 5,98-5,99 (1H, m), 6,04-6,05 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[Exemplo 169]

(6-Amino-5-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-metanol



A uma mistura de cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (9,8 mg, 0,043 mmol), descrito no Exemplo

de Manufatura 1-1-3, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionados o (6-amino-5-etinil-piridin-2-il)-metanol (6,1 mg, 0,024 mmol, pureza: 57%), descrito no Exemplo de Manufatura 169-1-2, e a trietilamina (6,5 µL, 0,047 mmol), que foi agitada por 1 hora a 55°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título como um produto bruto. Este produto foi então purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (3,3 mg, 36%).

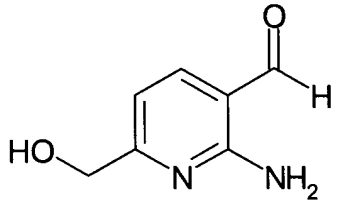
MS m/e (ESI) 388,01 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 4,63 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,52 (2H, brs), 6,22 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,30-7,44 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz).

O material de partida, (6-amino-5-etinil-piridin-2-il)-metanol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 169-1-1]

2-Amino-6-hidroximetil-piridina-3-carbaldeído

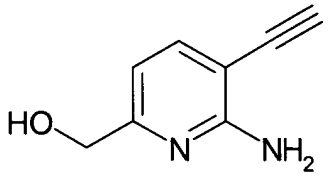


A uma mistura de 2-amino-6-metoximetil-piridina-3-carbaldeído (57 mg, 0,34 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-6, e diclorometano (2 mL) foi adicionado o tribrometo de boro (1,0 mL, solução a 1 M em diclorometano, 1,0 mmol), a -78°C, que foi agitada por 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, o metanol foi adicionado na mesma temperatura, e o reagente em excesso foi finalizado. A mistura de reação foi gradualmente deixada na temperatura ambiente e foi neutralizada por adição de uma solução aquosa de amônio (28%). A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 1), para obter o composto do título (18 mg, 34%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,42 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,52 (2H, br s), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,81 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 169-1-2]

(6-Amino-5-etinil-piridin-2-il)-metanol



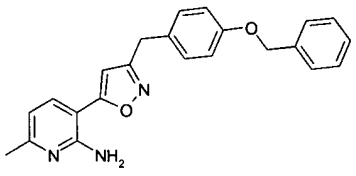
A uma mistura de 2-amino-6-hidroximetil-piridina-3-carbaldeído (16 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 169-1-1, e metanol (1,5 mL) foram adicionados o (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetila (30 mg, 0,16

mmol) e o carbonato de potássio (23 mg, 0,17 mmol), a -10°C, que foi agitada por 10 minutos, a 0°C, e então por outras 6 horas na temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e o cloreto de sódio aquoso saturado foram adicionados à mistura de reação, na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (13 mg, 47%, pureza: 57%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,41 (1H, s), 4,60 (2H, s), 5,12 (2H, br s), 6,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz).

[Exemplo 170]

3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-6-metil-piridin-2-ilamina



A uma solução de cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (63 mg, 0,23 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, e 3-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,15 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 170-1-5, em tetraidrofurano (2 mL), foi adicionada a trietilamina (42 μL, 0,30 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 4 horas a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi

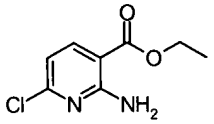
lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (26 mg, 34%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) (MH^+) 372,23 (MH^+)

O material de partida, 3-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 170-1-1]

Éster etílico do ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico



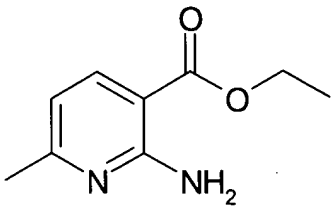
Ao etanol (20 mL) foram adicionados o ácido sulfúrico concentrado (10 mL) e o ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico (6,3 g, 27 mmols, pureza: 75%), descrito no Exemplo de Manufatura 26-1-1, sobre um banho de gelo, que foi agitado durante a noite, a 65°C. A mistura de reação foi gradualmente esfriada, após o que uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada para neutralizar a mistura. Os sólidos precipitados foram filtrados para obter o composto do título (4,1 g, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,1

Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Exemplo de Manufatura 170-1-2]

Éster etílico do ácido 2-amino-6-metil-nicotínico

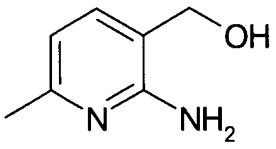


A uma solução de éster etílico do ácido 2-amino-6-cloro-nicotínico (2,00 g, 7,78 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 170-1-1, em *N*-metilpirrolidinona (20 mL), foram adicionados o tetrametilestanho (1,62 mL, 11,7 mmols) e o tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (899 mg, 0,778 mmol), que foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 5 horas e 40 minutos, a 130°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), e então adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (670 mg, 48%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,41 (3H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 170-1-3]

(2-Amino-6-metil-piridin-3-il)-metanol

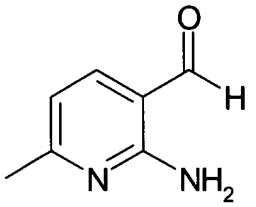


A uma solução de hidreto de lítio alumínio (706 mg, 14,9 mmols, pureza: 80%) em tetraidrofurano (12 mL) foi adicionado o éster etílico do ácido 2-amino-6-metil-nicotínico (670 mg, 3,72 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 170-1-2, a 0°C, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A água (706 μL), uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (706 μL), e a água (2,12 mL) foram adicionadas à mistura de reação, nesta ordem, a 0°C, que foi filtrada através de um recheio de Celite. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10:1), para obter o composto do título (379 mg, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):2,38 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 170-1-4]

2-Amino-6-metil-piridina-3-carbaldeído



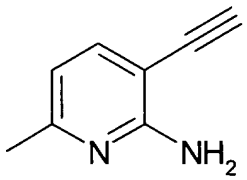
A uma solução de (2-amino-6-metil-piridin-3-il)-metanol (379 mg, 2,74 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 170-1-3, em cloreto de metileno (8 mL), foi adicionado o dióxido de manganês (IV) (1,19 mg, 13,7 mmols),

na temperatura ambiente, que foi agitada por 11 horas, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um recheio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), para obter o composto do título (328 mg, 88%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):2,44 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,80 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 170-1-5]

3-Etinil-6-metil-piridin-2-ilamina



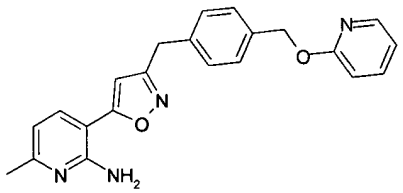
A uma solução de diisopropilamina (439 μL, 3,13 mmols) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (1,81 mL, solução a 1,6 M em hexano, 2,89 mmols), sob atmosfera de nitrogênio, a -78°C, que foi agitada por 15 minutos a 0°C. Então, o trimetilsilildiazometano (1,81 mL, solução a 2 M em tetraidrofurano, 3,62 mmols) foi adicionado à mistura de reação, a -78°C, que foi agitada por 30 minutos a -78°C. À mistura de reação foi adicionada uma solução de 2-amino-6-metil-piridina-3-carbaldeído (328 mg, 2,41 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 170-1-4, em tetraidrofurano (2 mL), a -78°C, que foi agitada por 25 minutos, ao mesmo tempo em que a temperatura era lentamente elevada para -30°C. O ácido acético (414 mL, 7,23 mmols) foi adicionado à

mistura de reação, a -78°C, e a temperatura foi lentamente elevada, após o que a água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (243 mg, 76%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):2,39 (3H, s), 3,38 (1H, s), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,7 Hz).

[Exemplo 171]

6-Metil-3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina (20,0 mg, 0,15 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 170-1-5, em tetraidrofurano (2 mL), foram adicionados o cloreto de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetoidroximoíla (63 mg, 0,23 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e a trietilamina (42 μL, 0,30 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas e 50 minutos, a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre

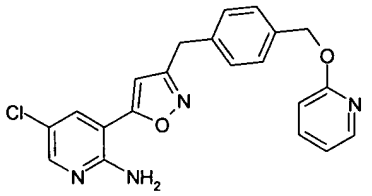
sulfato de magnésio anidro, e filtrada, após o que o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), e então adicionalmente purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (29 mg, 32%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) (MH^+) 373,19 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):2,28 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,17 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,72 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95-6,98 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,14-8,15 (1H, m).

[Exemplo 172]

5-cloro-3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (10,0 mg, 0,03 mmol), descrita no Exemplo 2, e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada a N-clorossuccinimida (3,7 mg, 0,03 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi então agitada por 1 hora a 50°C, e então por outras 14 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de

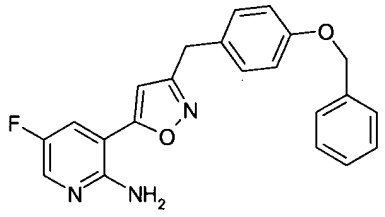
reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (4,0 mg, 11%) como um sal de ácido ditrifluoracético.

Espectro de RMN-^{1}H (CD_3OD) δ (ppm) : 4,08 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,75-7,79 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12-8,17 (1H, m).

MS m/e (ESI) 393,03 (MH^+)

[Exemplo 173]

3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-5-flúor-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-etinil-5-flúor-piridin-2-ilamina (129 mg, 0,95 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 173-1-2, e cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (314 mg, 1,14 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, em tetraidrofurano (10 mL), foi adicionada a trietilamina (264 μL, 1,90 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 1 hora a 55°C, e então por outra hora a

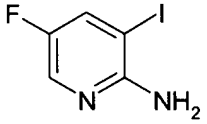
60°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e então separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (212 mg, 60%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,97 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,24 (2H, brs), 6,90 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,83-7,90 (1H, m), 8,10-8,12 (1H, m).

O material de partida, 3-etinil-5-flúor-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 173-1-1]

5-Flúor-3-iodo-piridin-2-ilamina



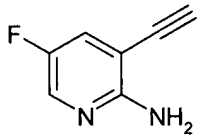
A uma mistura de 2-amino-5-fluorpiridina (2,0 g, 17,8 mmols) e sulfóxido de dimetila (50 mL) foi adicionada a N-iodossuccinimida (4,8 g, 21,4 mmols), que foi agitaa por 1 hora na temperatura ambiente. Uma quantidade adequada de ácido acético foi adicionada a esta mistura, que foi agitada por 1 hora na mesma temperatura, e então agitada por outras 3 horas a 55°C. Esta mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, após o que uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada foi adicionada, e a

mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (751 mg, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,99 (2H, brs), 8,05 (1H, dt, J = 2,8, 8,0 Hz), 8,80-8,81 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 173-1-2]

3-Etinil-5-flúor-piridin-2-ilamina



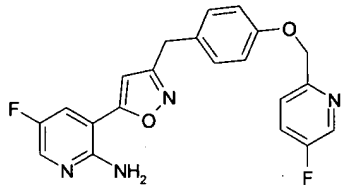
A uma mistura de 5-flúor-3-iodo-piridin-2-ilamina (751 mg, 3,16 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 173-1-1, trimetilsililacetileno (874 μL, 6,32 mmols), iodeto de cobre (I) (60,2 mg, 0,32 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,07 mL, 6,32 mmols), e N-metilpirrolidinona (15 mL) foi adicionado o tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (183 mg, 0,16 mmol), que foi agitada por 3 horas, sob atmosfera de nitrogênio, a 70°C. Esta solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e então separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel e então cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano :

acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (129 mg, 30%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,56 (1H, s), 6,13 (2H, brs), 7,56 (1H, dd, J = 3,2, 8,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 3,2 Hz).

[Exemplo 174]

5-Flúor-3-(3-(4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



Ao 4-(5-(2-amino-5-flúor-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (20,0 mg, 0,07 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 174-1-1, foram adicionados o tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (14,0 μL, 0,07 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 2-clorometil-5-flúor-piridina (11,2 mg, 0,08 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 41-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi

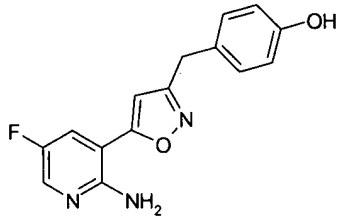
purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (24,7 mg, 89%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,98 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,25 (2H, brs), 6,91 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,63 (1H, m), 7,77 (1H, dt, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,8, 9,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,58 (1H, d, J = 3,6 Hz).

O material de partida, 4-(5-(2-amino-5-flúor-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 174-1-1]

4-(5-(2-Amino-5-flúor-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol



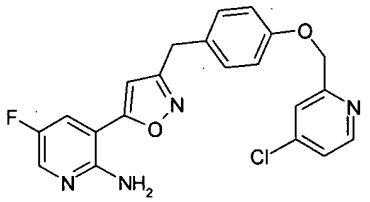
A uma solução de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-5-flúor-piridin-2-ilamina (180 mg, 0,48 mmol), descrita no Exemplo 173, em ácido trifluoracético (5 mL), foi adicionado o tioanisol (225 μL, 1,92 mmol), que foi agitada por 6 horas, na temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada a esta solução de reação, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel

(heptano : acetato de etila = 1 : 2 ~ acetato de etila), para obter o composto do título (134,0 mg, 98%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,91 (2H, s), 6,24 (2H, brs), 6,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,8, 9,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,32 (1H, brs).

[Exemplo 175]

3-(3-(4-(4-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-5-flúor-piridin-2-ilamina



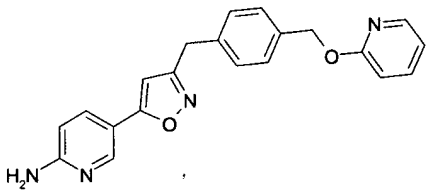
O tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (14,0 μL, 0,07 mmol) foram adicionados ao 4-(5-(2-amino-5-flúor-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (20,0 mg, 0,07 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 174-1-1, que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A seguir, a solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura deste sólido e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 4-clorometil-2-clorometil-piridina (11,4 mg, 0,07 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 51-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (24,3 mg, 84%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,98 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,24 (2H, brs), 6,90 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m), 8,55-8,57 (1H, m).

[Exemplo 176]

5-(3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



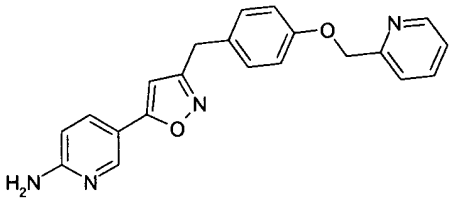
A uma solução de 5-etinil-piridin-2-ilamina (300 mg, 2,54 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, em tetraidrofurano (2,0 mL), foram adicionados o cloreto de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetoidroximoíla (1,05 g, 3,81 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e a trietilamina (566 μL, 4,06 mmols), que foi agitada por 2 horas e 40 minutos, a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), e

adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (196 mg, 22%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,96 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 0,73, 8,6 Hz), 6,50 (2H, s), 6,55 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,95-6,98 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,67-7,74 (2H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 177]

5-(3-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 4-(5-(6-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (150 mg, 0,561 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 177-1-1, em tetraidrofurano (3 mL) e acetona (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (112 µL, 0,561 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sal de sódio marrom-claro (162 mg, quant.). Uma solução de cloreto de 2-picolila (preparada por adição de uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (13 µL, 62 µmols) a uma solução de cloridrato de cloreto de 2-picolila (10 mg, 62 µmols) em tetraidrofurano (1 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (1 mL), agitação por 1 minuto, e então separação da camada de tetraidrofurano), em tetraidrofurano,

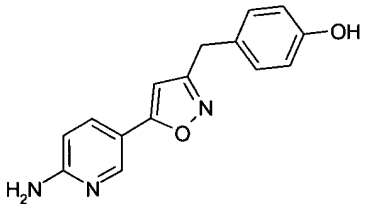
foi adicionada a uma solução de sal de sódio (15 mg, 52 μmols) obtida acima, em sulfóxido de dimetila (2 mL), que foi agitada por 30 minutos a 65°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (4,4 mg, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,97 (2H, s), 4,84 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 0,73, 8,6 Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,19-7,24 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,71 (1H, dt, J = 1,8, 7,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 0,73, 2,4 Hz), 8,59-8,60 (1H, m).

O material de partida, 4-(5-(6-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 177-1-1]

4-(5-(6-Amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol



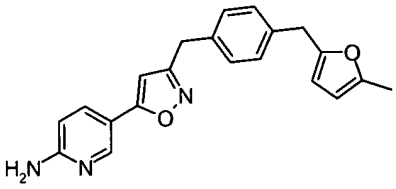
A uma solução de 5-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (270 mg, 0,755 mmol), descrita no Exemplo 28, em ácido trifluoracético (5 mL), foi adicionado o tioanisol (355 μL, 3,02 mmols), a 0°C, que foi

agitada por 1 hora e 20 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio e a água foram adicionados à mistura de reação, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o composto do título (150 mg, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,84 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,53 (1H, s), 6,57 (2H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,28 (1H, s).

[Exemplo 178]

5-(3-(4-(5-Metil-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de cloreto de (4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (38 mg, 0,14 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 46-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-piridin-2-ilamina (15 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, e a trietilamina (35 μL, 0,25 mmol), que foi agitada por 3,5 horas a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, e a água foi adicionada ao sistema na mesma

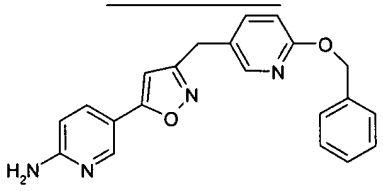
temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), após o que a trietilamina foi adicionada a uma mistura do produto-alvo resultante e a fase móvel, desse modo tornando básica a fase móvel, e o eluato foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi lavado com água para obter o composto do título (5,1 mg, 12%).

MS m/e (ESI) 346,05 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,17 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,94 (2H, s), 5,93 (1H, s), 5,96 (1H, s), 6,49-6,57 (4H, m), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,38 (1H, s).

[Exemplo 179]

5-(3-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



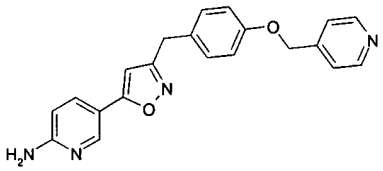
A uma solução de cloreto de (2-benziloxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (191 mg, 0,690 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 12-1-5, e 5-etinil-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,339 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, em tetraidrofurano (7,00 mL), foi adicionada a trietilamina (142 μL, 1,02 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, na

temperatura ambiente, que foi agitada por 3 horas a 60°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1 → 2 : 1), para obter o composto do título (15,7 mg, 12,9%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,94 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 0,8, 8,8 Hz), 6,53 (2H, brs), 6,61 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,39 (3H, m), 7,42-7,45 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 180]

5-(3-(4-(Piridin-4-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



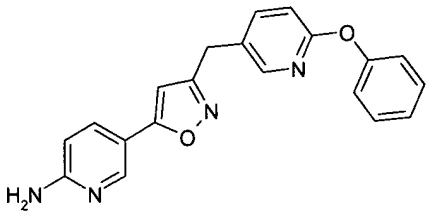
A uma solução de 4-(5-(6-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (150 mg, 0,561 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 177-1-1, em tetraidrofurano (3 mL) e acetona (3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (112 μL, 0,561 mmol), na temperatura ambiente, que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob

uma pressão reduzida, o que deu um sal de sódio marrom-claro (162 mg, quant.). Uma solução de 4-clorometilpiridina (preparada por adição de uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (21 µL, 0,10 mmol) a uma solução de cloridrato de 4-clorometilpiridina (17 mg, 0,10 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (1 mL), agitação por 1 minuto, e então separação da camada de tetraidrofurano), em tetraidrofurano, foi adicionada a uma solução do sal de sódio (15 mg, 52 µmols) obtida acima, em sulfóxido de dimetila (1 mL), que foi agitada por 2 horas e 15 minutos, na temperatura ambiente, e então por outra hora a 60°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (4,2 mg, 23%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):3,98 (2H, s), 4,88 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (2H, d, J = 6,0 Hz).

[Exemplo 181]

5-(3-(6-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

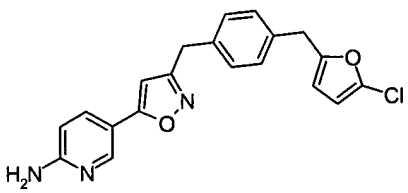


A uma solução de 5-etinil-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,25 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, em tetraidrofurano (2 mL), foram adicionados o cloreto de (2-fenóxi-piridin-5-il)-acetoidroximoíla (100 mg, 0,381 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 40-1-4, e a trietilamina (70,8 μL, 0,508 mmol), que foi agitada por 8 horas, a 50°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (26 mg, 30%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):3,97 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 0,73, 8,6 Hz), 6,52 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,10 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,72-7,77 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 0,73, 2,4 Hz).

[Exemplo 182]

5-(3-(4-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



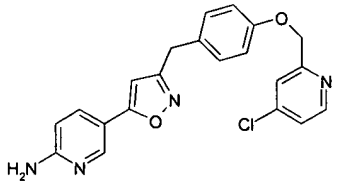
A uma mistura de cloreto de (4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-fenil)-acetoidroximoíla (25 mg, 0,088 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 62-1-6, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-piridin-2-ilamina (8,0 mg, 0,068 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, e a trietilamina (19 μL, 0,14 mmol), que foi agitada por 1 hora a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, e a água foi adicionada ao sistema na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (1,6 mg, 4,9%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 366,09 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,93 (2H, s), 3,98 (2H, s), 6,24-6,25 (1H, m), 6,34-6,35 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 183]

5-(3-(4-(4-Cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



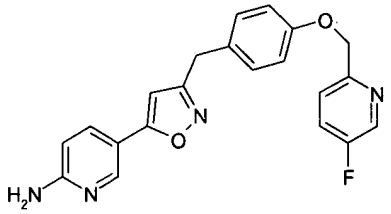
Ao 4-(5-(6-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (20,0 mg, 0,07 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 177-1-1, foram adicionados o tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (14,9 µL, 0,07 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura do sólido obtido acima e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 4-cloro-2-clorometil-piridina (13,3 mg, 0,08 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 51-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (7,2 mg, 25%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,89 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,50 (2H, brs), 6,53 (1H, s), 6,85 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,4, 5,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[Exemplo 184]

5-(3-(4-(5-Flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-

piridin-2-ilamina



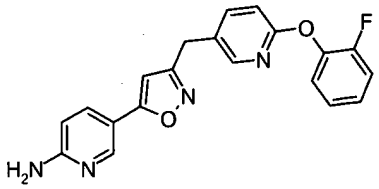
Ao 4-(5-(6-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (20,0 mg, 0,07 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 177-1-1, foram adicionados o tetraidrofurano (3 mL) e uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (14,9 µL, 0,07 mmol), que foi dissolvida por irradiação de onda ultrasônica por 1 minuto. A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, o que deu um sólido branco. A uma mistura do sólido obtido acima e N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada uma solução de 2-clorometil-5-flúor-piridina (12,0 mg, 0,08 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 41-1-2, em N,N-dimetilformamida (1 mL), que foi agitada por 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e então separada em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (3,0 mg, 11%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,96 (2H, s), 4,73 (2H, brs), 5,16 (2H, s), 6,12 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dt, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,49-7,55 (1H, m), 7,75 (1H,

m), 8,42-8,44 (2H, m).

[Exemplo 185]

5-(3-(6-(2-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



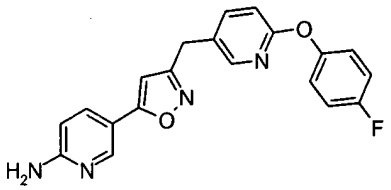
A uma mistura de cloreto de (6-(2-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (28 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 74-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-piridin-2-ilamina (9,0 mg, 0,076 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, e a trietilamina (21 μL, 0,15 mmol), que foi agitada por 5 horas a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, e a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (4,6 mg, 17%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,98 (2H, s), 4,73 (2H, br s), 6,14 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 0,7, 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 0,6, 2,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 186]

5-(3-(6-(4-Flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-

piridin-2-ilamina

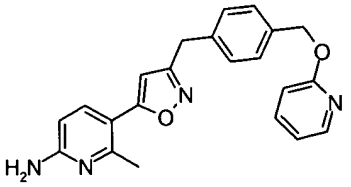


A uma mistura de cloreto de (6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (25 mg), descrito no Exemplo de Manufatura 75-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-piridin-2-ilamina (6,0 mg, 0,051 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 28-1-3, e a trietilamina (14 μL, 0,10 mmol), que foi agitada por 5 horas a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (3,5 mg, 19%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,98 (2H, s), 4,72 (2H, br s), 6,15 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 0,7, 8,6 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,12 (4H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 187]

6-Metil-5-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



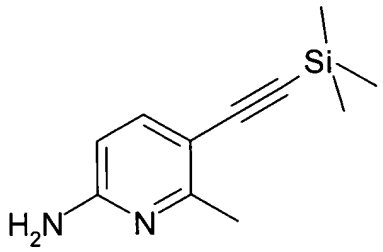
A uma mistura de cloreto de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (55 mg, 0,20 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina (20 mg, 0,15 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 187-1-2, e a trietilamina (43 µL, 0,31 mmol), que foi agitada por 2 horas a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, e a água foi adicionada a ela na mesma temperatura, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), para obter o composto do título (35 mg, 61%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,52 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,64 (2H, br s), 5,36 (2H, s), 6,05 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,79-6,81 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,16-8,18 (1H, m).

O material de partida, 5-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 187-1-1]

6-Metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



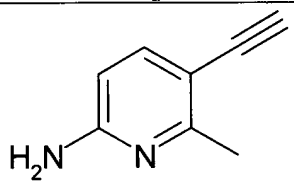
A uma mistura de 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina

(200 mg, 1,0 mmol), trimetilsililacetileno (0,22 mL, 1,6 mmol), iodeto de cobre (I) (9,9 mg, 0,052 mmol), e 1,4-dioxana (1,5 mL) foi adicionado o cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio (II) (73 mg, 0,10 mmol), que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 3 horas e 30 minutos, a 100°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada à mistura de reação na mesma temperatura, o acetato de etila foi adicionado, e a mistura foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi separada e lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (140 mg, 57%, pureza: 86%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0,24 (9H, s), 2,50 (3H, s), 4,59 (2H, br s), 6,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 187-1-2]

5-Etinil-6-metil-piridin-2-ilamina



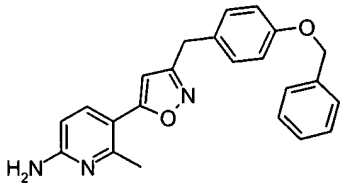
A uma mistura de 6-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (450 mg, 1,9 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 187-1-1, e metanol (5 mL) foi adicionado o carbonato de potássio (390 mg, 2,8 mmols), que foi agitada por 30 minutos na mesma temperatura. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A

camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (220 mg, 88%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 3,24 (1H, s), 4,58 (2H, br s), 6,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 188]

5-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-6-metil-piridin-2-ilamina

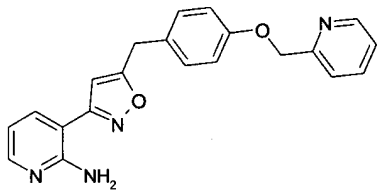


A uma mistura de cloreto de 4-benziloxi-fenil-acetoidroximoíla (59 mg, 0,21 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, e tetraidrofurano (1 mL) foram adicionadas a 5-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina (22 mg, 0,16 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 187-1-2, e a trietilamina (46 μL, 0,33 mmol), que foi agitada por 2 horas a 50°C. A mistura de reação foi deixada na temperatura ambiente, a água foi adicionada na mesma temperatura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2), para obter o composto do título (35 mg, 57%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,52 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,60 (2H, br s), 5,05 (2H, s), 6,04 (1H, s), 6,39-6,41 (1H, m), 6,92-6,96 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,30-7,44 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 189]

3-(5-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 5-cloro-3-(5-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina (141 mg, 0,359 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 189-1-2, em *N*-metilpirrolidinona (4 mL), foram adicionados o tetraquis (trifenilfosfina)paládio(0) (42 mg, 36 μmols), o ácido fórmico (20 μL, 0,58 mmol), e a N,N-diisopropiletilamina (193 μL, 1,08 mmol), que foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 5 horas e 35 minutos, a 100°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), e então adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 10 : 1), para obter o

composto do título (8,3 mg, 6,5%).

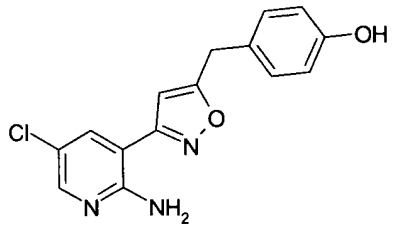
MS m/e (ESI) (MH^+) 359,24 (MH^+)

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,07 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,25 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J = 4,9, 7,7 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 7,20-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,7, 7,5 Hz), 7,72 (1H, dt, J = 1,8, 7,7 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 1,7, 4,8 Hz), 8,59-8,61 (1H, m).

O material de partida, 5-cloro-3-(5-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 189-1-1]

4-(3-(2-Amino-5-cloro-piridin-3-il)-isoxazol-5-ilmetil)-fenol



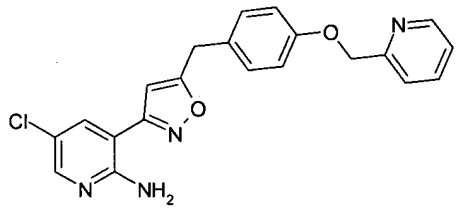
A uma solução de 3-(5-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina (304 mg, 0,776 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 29-2-3, em ácido trifluoracético (6 mL), foi adicionado o tioanisol (364 mL, 3,10 mmols), a 0°C, que foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A esta mistura de reação foram adicionados o hidrogenocarbonato de sódio e a água, a 0°C, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (146 mg, 62%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):4,07 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 7,07 (2H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 9,36 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 189-1-2]

5-Cloro-3-(5-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina



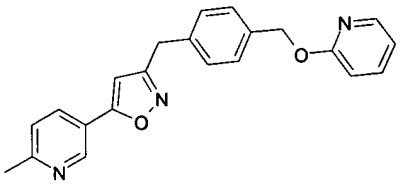
A uma solução de 4-(3-(2-amino-5-cloro-piridin-3-il)-isoxazol-5-ilmetil)-fenol (146 mg, 0,484 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 189-1-1, em tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (96,8 μL, 0,484 mmol), na temperatura ambiente, que foi dissolvida por irradiação de onda ultra-sônica por 1 minuto. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter um sal de sódio. Uma solução de cloreto de 2-picolila (preparada por adição de uma solução aquosa a 5 N de hidróxido de sódio (242 μL, 1,21 mmol) a uma solução de cloridrato de cloreto de 2-picolila (198 mg, 1,21 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) e água (2 mL), agitação por 1 minuto, e então separação da camada de tetraidrofurano), em tetraidrofurano, foi adicionada, na temperatura ambiente, a uma solução do sal de sódio obtida acima, em N,N-

dimetilformamida (5 mL), que foi agitada por 2 horas a 60°C. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (141 mg, 74%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):4,08 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,25 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,73 (1H, dt, J = 1,8, 7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,9 Hz).

[Exemplo 190]

2-Metil-5-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina



A uma solução de 5-etinil-2-metil-piridina (10 mg, 85 μmols), descrita no Exemplo de Manufatura 190-1-1, em tetraidrofurano (2 mL), foram adicionados o cloreto de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (31 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, e a trietilamina (18 μL, 0,13 mmol), que foi agitada por 2 horas e 30 minutos a 50°C. A água foi adicionada à mistura de

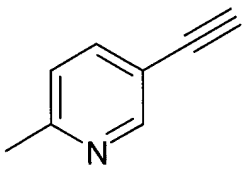
reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1), para obter o composto do título (14 mg, 46%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):2,52 (3H, s), 4,05 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,43 (3H, m), 7,69-7,74 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 5,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,2 Hz).

O material de partida, 5-etinil-2-metil-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 190-1-1]

5-Etinil-2-metil-piridina



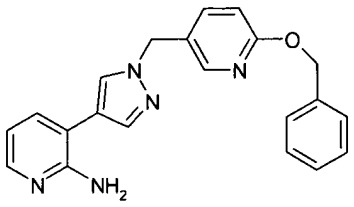
A uma solução de 5-bromo-2-metil-piridina (1,00 g, 5,81 mmols) em *N*-metilpirrolidinona (20 mL), foram adicionados o trimetilsililacetileno (1,23 mL, 8,72 mmols), o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (134 mg, 0,116 mmol), o iodeto de cobre (I) (44,3 mg, 0,232 mmol), e a N,N-diisopropiletilamina (2,02 mL, 11,6 mmols), que foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio, por 13 horas, na

temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 5 : 1), para obter uma mistura (656 mg) de 5-bromo-2-metil-piridina e 2-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina. A uma solução desta mistura (656 mg) em metanol (10 mL) foi então adicionado o carbonato de potássio (956 mg, 6,92 mmols), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada, na temperatura ambiente, à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (166 mg, 25%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):2,57 (3H, s), 3,17 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,8 Hz).

[Exemplo 191]

3-(1-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (20,0 mg, 0,125 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (5,50 g, 0,138 mmol, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Após isto, a 2-benziloxi-5-clorometil-piridina (49,7 mg, 0,213 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 191-1-2, foi adicionada a esta mistura, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → acetato de etila), para obter o composto do título (31,3 mg, 70,1%).

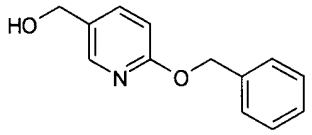
Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,30 (2H, s), 5,34 (2H, s), 5,61 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31-7,39 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 1,6, 7,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,8 Hz).

O material de partida, 2-benziloxi-5-clorometil-

piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 191-1-1]

(6-Benziloxi-piridin-3-il)-metanol

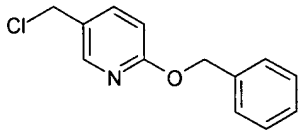


A uma solução de 6-benziloxi-piridina-3-carbaldeído (2,00 g, 9,38 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 12-1-2, em metanol (20,0 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (426 mg, 11,3 mmols), sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (1,84 g, 91,1%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,55 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,63- 7,66 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 191-1-2]

2-Benziloxi-5-clorometil-piridina



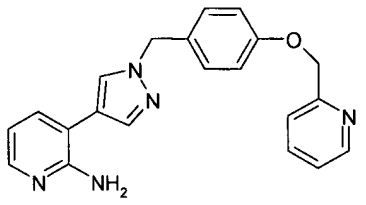
A uma solução de (6-benziloxi-piridin-3-il)-metanol (1,80 g, 8,36 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 191-1-1, em diclorometano (4,00 mL), foi adicionado, gota a gota, o cloreto de tionila (732 µL, 10,0 mmols), sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio,

que foi agitada por 5 minutos na temperatura ambiente. O bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado à solução de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (1,70 g, 87,0%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,60 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,46 (5H, m), 7,61- 7,63 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo 192]

3-(1-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A 2-(4-clorometil-fenoximetil)-piridina foi obtida de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo de Manufatura 199-1-1 e do Exemplo de Manufatura 199-1-2, usando o 4-(piridina-2-ilmetóxi)-benzaldeído descrito no Exemplo de Manufatura 203-1-1.

A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (20,0 mg, 0,125 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (5,50 mg, 0,138 mmol, 60% em óleo), sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Após isso, a 2-(4-clorometil-benziloxi)-piridina

(49,7 mg, 0,213 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 30-1-1 foi adicionada à mistura acima descrita, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → acetato de etila), para obter o composto do título (21,9 mg, 49,0%).

2-(4-clorometil-fenoximetil)-piridina

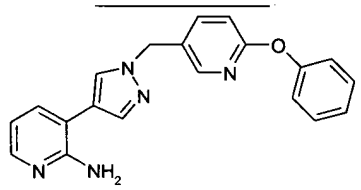
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,56 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,21-7,23 (1H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 8,59-8,61 (1H, m).

o composto do título

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,16 (2H, s), 5,26 (2H, s), 5,59 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 5,2, 7,2 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,80-7,84 (1H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,55-8,58 (1H, m).

[Exemplo 193]

3-(1-(6-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-

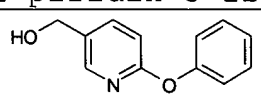
ilamina (20,0 mg, 0,125 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (5,50 mg, 0,138 mmol, 60% em óleo), sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. Após isso, a 5-clorometil-2-fenóxi-piridina (49,7 mg, 0,226 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 193-1-2 foi adicionada à mistura acima descrita, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → acetato de etila), para obter o composto do título (25,0 mg, 58,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,34 (2H, s), 5,62 (2H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,12 (2H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 7,2 Hz), 7,67 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, s).

O material de partida, 5-clorometil-2-fenóxi-piridina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 193-1-1]

(6-Fenóxi-piridin-3-il)-metanol



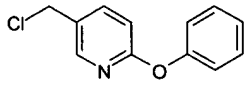
A uma solução de 5-bromo-2-fenóxi-piridina (1,02 g,

4,08 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 40-1-1, em éter dietílico (30,0 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,55 M em *n*-hexano, 1,92 mL, 4,90 mmols) sobre um banho de gelo seco-etanol (-78°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos a -78°C. Após isso, a N,N-dimetilformamida (378 µL, 4,90 mmols) foi adicionada, gota a gota, que foi agitada por 10 minutos, a -78°C. Então, o boroidreto de sódio (309 mg, 8,16 mmols) e o metanol (15,0 mL) foram adicionados, que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (2,93 g, 66,5%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,62 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 8,12-8,13 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 193-1-2]

5-Clorometil-2-fenóxi-piridina



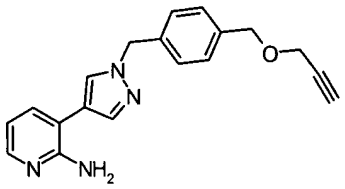
A uma solução de (6-fenóxi-piridin-3-il)-metanol (458 mg, 2,28 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 193-1-1, em diclorometano (5,00 mL), foi adicionado, gota a gota, o cloreto de tionila (333 µL, 4,56 mmols) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 5 minutos, na temperatura ambiente. O bicarbonato de sódio

aquoso foi adicionado à solução de reação, na temperatura ambiente, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (450 mg, 89,8%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,55 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,38- 7,43 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,17 (1H, d, 2,4 Hz).

[Exemplo 194]

3-(1-(4-Prop-2-iniloximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,19 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, e tetraidrofurano (1 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (12 mg, 0,24 mmol, 50% em óleo), a 0°C, e então a N,N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos, na temperatura ambiente, após o que o 1-clorometil-4-prop-2-iniloximetil-benzeno (47 mg, 0,24 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 194-1-2, foi adicionado a esta mistura, a 0°C, que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão

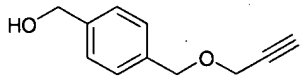
reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 1), para obter o composto do título (37 mg, 62%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,47 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,56 (2H, br s), 4,61 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 5,0, 7,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,40 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz).

O material de partida, 1-clorometil-4-prop-2-iniloximetil-benzeno, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 194-1-1]

(4-Prop-2-iniloximetil-fenil)-metanol

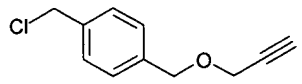


A uma mistura de hidreto de sódio (400 mg, 8,4 mmols, 50% em óleo) e tetraidrofurano (30 mL) foi adicionado o 1,4-benzenodimetanol (2,3 g, 17 mmols), a 0°C, e então a N,N-dimetilformamida (30 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente, por 10 minutos, após o que o brometo de propargila (1,0 g, 8,4 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente, por 1 hora, após o que a água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 2), para obter o composto do título (860 mg, 58%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,47 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,62 (2H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,37 (4H, s).

[Exemplo de Manufatura 194-1-2]

1-Clorometil-4-prop-2-iniloximetil-benzeno

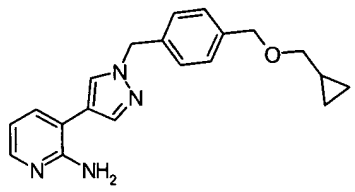


Uma mistura de (4-prop-2-iniloximetil-fenil)-metanol (190 mg, 1,1 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 194-1-1, trifenilfosfina (340 mg, 1,3 mmol), e tetracloreto de carbono (3 mL) foi agitada por 6 horas, sob refluxo. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, após o que a mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (acetato de etila : heptano = 1 : 10), para obter o composto do título.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,47 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,59 (2H, s), 4,62 (2H, s), 7,35-7,40 (4H, m).

[Exemplo 195]

3-(1-(4-Ciclopropilmetoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-(1-(4-bromo-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (24 mg, 0,073 mmol), descrita no

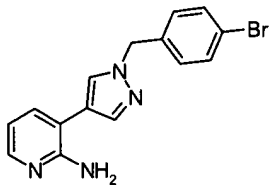
Exemplo de Manufatura 195-1-1, e 1,4-dioxana (1,5 mL) foram adicionados a água (150 μL), o carbonato de césio (95 mg, 0,29 mmol), o ciclopropilmetoximetil trifluorborato de sódio (19 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 195-2-2, o acetato de paládio (II) (1,6 mg, 0,0073 mmol), e a (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (4,5 mg, 0,0073 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 6 horas, a 100°C, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, após o que a água e o acetato de etila foram adicionados e a mistura foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), após o que a trietilamina foi adicionada a uma mistura do produto-alvo resultante e a fase móvel, desse modo tornando básica a fase móvel, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi filtrado através de NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (1,6 mg, 6,6%).

MS (m/e) (ESI) 335,30 (MH^+)

O material de partida, 3-(1-(4-bromo-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 195-1-1]

3-(1-(4-Bromo-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



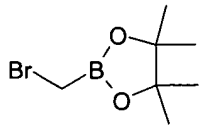
A uma mistura de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,94 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 32-1-4, e tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (12 mg, 0,24 mmol, 50% em óleo), a 0°C, e então a N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos, na temperatura ambiente, após o que o brometo de 4-bromobenzila (260 mg, 1,0 mmol) foi adicionado a esta mistura, a 0°C, que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 4 : 1), para obter o composto do título (270 mg, 86%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,55 (2H, brs), 5,30 (2H, s), 6,71 (1H, ddd, J = 0,7, 4,9, 7,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 1,7, 7,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 1,7, 4,9 Hz).

O material de partida, ciclopropilmetoximetil trifluorborato de sódio, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 195-2-1]

2-(Bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

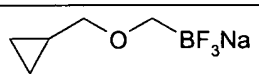


A uma mistura de borato de triisopropila (20 g, 110 mmols), dibromometano (8,6 mL, 120 mmols), e tetraidrofurano (150 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,6 M em *n*-hexano, 39 mL, 100 mmols), durante um período de 1,5 hora, a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 1,5 hora, na mesma temperatura. Esta mistura foi então agitada por 2 horas, na temperatura ambiente, após o que ela foi esfriada para 0°C, o ácido metanossulfônico (6,5 mL, 100 mmols) foi adicionado à mistura de reação, e então a mistura de reação foi agitada por 1 hora, na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para 0°C, o pinacol (12 g, 100 mmols) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura de reação foi então agitada por 1 hora, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, após o que o resíduo assim obtido foi destilado sob uma pressão reduzida (74 - 76°C, 1,067 kPa (8 mm de Hg)), para obter o composto do título (16 g).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,29 (12H, s), 2,59 (2H, s).

[Exemplo de Manufatura 195-2-2]

Ciclopropilmetoximetil trifluorborato de sódio



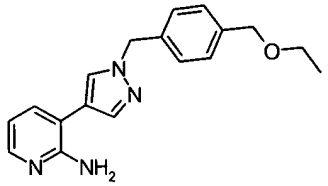
A uma mistura de hidreto de sódio (430 mg, 12 mmols, 66% em óleo) e tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado o ciclopropilmetanol (1,2 mL, 15 mmols), a 0°C, e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, na temperatura

ambiente. À mistura de reação foi adicionado o 2-(bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,0 g, 9,1 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 195-2-1, a 0°C, e a mistura de reação foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente, e então por 4 horas a 45°C. A mistura de reação foi esfriada para 0°C, o hidrogenofluoreto de sódio (2,2 g, 36 mmol) foi adicionado, e então a água (15 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação, na mesma temperatura. A mistura de reação foi elevada para a temperatura ambiente, após o que o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. A acetona (100 mL) e o metanol (1 m) foram adicionados ao resíduo assim obtido, que foi aquecido e então gradualmente esfriado para cerca de 40°C, e então filtrado. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com acetato de etila, para obter o composto do título (1,2 g).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0,05-0,09 (2H, m), 0,35-0,40 (2H, m), 0,86-0,96 (1H, m), 2,46 (2H, q, J = 5,6 Hz), 3,00 (2H, d, J = 6,8 Hz).

[Exemplo 196]

3-(1-(4-Etoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-(1-(4-bromo-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (24 mg, 0,073 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 195-1-1, e 1,4-dioxana (1,5 mL) foram adicionados a água (150 μL), o carbonato de césio (95 mg,

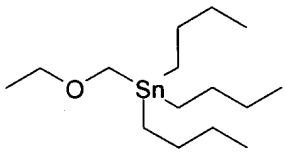
0,29 mmol), o etoximetil trifluorborato de potássio (18 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 196-1-2, o acetato de paládio (II) (1,6 mg, 0,0073 mmol), e a (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (4,5 mg, 0,0073 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 6 horas, a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, após o que a água e o acetato de etila foram adicionados e a mistura foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (5,2 mg, 17%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS (m/e) (ESI) 309,29 (MH^+)

O material de partida, etoximetil trifluorborato de potássio, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 196-1-1]

Tributil-etoximetil-estanho



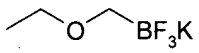
A uma mistura de diisopropilamina (2,1 mL, 15 mmols) e tetraidrofurano (30 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,4 M em *n*-hexano, 5,0 mL, 12 mmols), a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. O hidreto de tributilestanho (3,3 mL, 12 mmols)

foi adicionado, gota a gota, a esta mistura, a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 40 minutos, a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, após o que o cloreto de etoximetila (1,1 mL, 12 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação. A mistura de reação foi elevada para a temperatura ambiente, o éter dietílico e uma solução aquosa de cloreto de amônio foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, após o que a camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (heptano : éter dietilíco = 30 : 1), para obter o composto do título (2,8 g, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,87-0,92 (15H, m), 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26-1,35 (6H, m), 1,43-1,55 (6H, m), 3,36 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,5 Hz).

[Exemplo de Manufatura 196-1-2]

Etoximetil trifluorborato de potássio



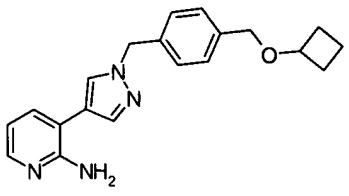
A uma mistura de tributil-etoximetil-estanho (1,0 g, 2,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 196-1-1, e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 1,5 M em *n*-hexano, 2,0 mL, 3,2 mmols), a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, na mesma temperatura. A mistura de reação foi adicionada a uma mistura de borato de triisopropila (0,73 mL, 3,2 mmols) e tetraidrofurano (10 mL), gota a gota, por

canulação, a -78°C. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenofluoreto de potássio (1,3 g, 17 mmols) foi adicionado, a 0°C, à mistura, e então a água (10 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação. A mistura de reação foi elevada para a temperatura ambiente, após o que a mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi lavado com éter dietílico (50 mL). A acetona (100 mL) foi adicionada a este resíduo, que foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrila, para obter o composto do título (150 mg, 32%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,42 (2H, q, J = 5,6 Hz), 3,18 (2H, q, J = 7,0 Hz).

[Exemplo 197]

3-(1-(4-Ciclobutoximetil-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



A uma mistura de 3-(1-(4-bromo-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (24 mg, 0,073 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 195-1-1, e 1,4-dioxana (1,5 mL) foram adicionados a água (150 µL), o carbonato de césio (95 mg, 0,29 mmol), o ciclobutoximetil trifluorborato de potássio (21 mg, 0,11 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 197-1-2, o acetato de paládio (II) (1,6 mg, 0,0073 mmol), e a (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (4,5 mg, 0,0073

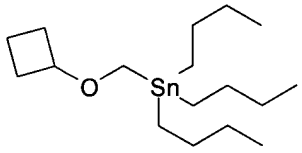
mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, por 6 horas, a 100°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, após o que a água e o acetato de etila foram adicionados e a mistura foi filtrada através de um recheio de Celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (5,2 mg, 16%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS (m/e) (ESI) 335,19 (MH^+)

O material de partida, ciclobutoximetil trifluorborato de potássio, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 197-1-1]

Tributil-ciclobutoximetil-estanho



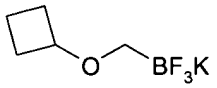
A uma mistura de hidreto de sódio (250 mg, 7,0 mmols, 66% em óleo) e tetraidrofurano (20 mL) foram adicionados o ciclobutanol (0,55 mL, 7,0 mmols) e a N,N-dimetilformamida (20 mL), a 0°C, e então a mistura de reação foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. O tributil-iodometil-estanho (2,0 g, 4,6 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 197-2-2, foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, a 0°C, e então a mistura de reação foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. O heptano

e a água foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 20 : 1), para obter o composto do título (1,6 g, 92%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,81-0,98 (15H, m), 1,26-1,35 (6H, m), 1,43-1,57 (7H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,14-2,21 (2H, m), 3,57 (2H, dd, J = 7,3, 7,0 Hz), 3,68-3,76 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 197-1-2]

Ciclobutoximetil trifluorborato de potássio



A uma mistura de tributil-ciclobutoximetil-estanho (1,0 g, 2,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 197-1-1, e tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (solução a 1,5 M em *n*-hexano, 1,7 mL, 2,7 mmols), gota a gota, a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 60 minutos, na mesma temperatura. Uma solução de borato de triisopropila (0,80 mL, 3,5 mmols) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a esta mistura, a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 5 minutos, na temperatura ambiente. O hidrogenofluoreto de potássio (1,25 g, 16 mmols) foi adicionado à mistura de reação, a 0°C, e então a mistura de reação foi agitada por 50 minutos na temperatura ambiente. A água (10 mL) foi adicionada, gota a gota, ao composto, na temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi agitada por mais 50 minutos na mesma

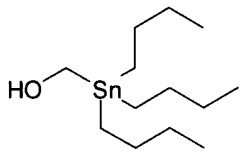
temperatura. A mistura de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi lavado com éter dietílico. A acetona foi adicionada a este resíduo, que foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (210 mg, 42%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,30-1,42 (1H, m), 1,48-1,58 (1H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,31 (2H, q, J = 5,6 Hz), 3,60 (1H, quin, J = 6,8 Hz).

O material de partida, tributil-iodometil-estanho, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 197-2-1]

Tributilestanil-metanol



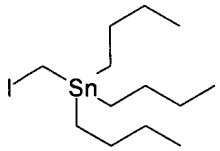
A uma mistura de diisopropilamina (62 mL, 0,44 mol) e tetraidrofurano (1000 mL) foram adicionados, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,6 M em *n*-hexano, 100 mL, 0,26 mol) e o *n*-butil lítio (solução a 1,6 M em *n*-hexano, 95 mL, 0,15 mol), a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. A esta mistura foi adicionado, gota a gota, o hidreto de tributilestanho (100 mL, 0,37 mol), a -78°C, e então a mistura de reação foi agitada por 60 minutos a 0°C. A mistura de reação foi esfriada para -78°C, após o que o paraformaldeído (13 g, 0,15 mol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi lentamente elevada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. À mistura de reação foram adicionados a água, uma solução

aquosa de cloreto de amônio, e o éter dietílico, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada primeiramente com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e então com cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel neutra (heptano : éter dietílico = 4 : 1), para obter o composto do título (95 g, 80%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,88-0,94 (15H, m), 1,27-1,36 (6H, m), 1,49-1,55 (6H, m), 4,02 (2H, dd, J = 1,8, 6,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 197-2-2]

Tributil-iodometil-estanho



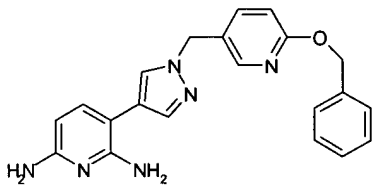
A uma mistura de trifenilfosfina (70 g, 0,27 mol) e tetraidrofurano (500 mL) foi adicionada, gota a gota, uma mistura de N-iodossuccinimida (60 g, 0,27 mol) e tetraidrofurano (500 mL), a 0°C, e então a mistura de reação foi agitada por 30 minutos a 0°C. A esta mistura foi adicionado, gota a gota, o tributilestanil-metanol (71 g, 0,22 mol), descrito no Exemplo de Manufatura 197-2-1, a 0°C, e então a mistura de reação foi agitada por 20 minutos a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. O éter dietílico e a água foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada primeiramente com uma solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio e então com cloreto

de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, e foi concentrada sob uma pressão reduzida. O heptano (400 mL) foi adicionado ao resíduo e filtrado. O solvente no filtrado foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano) para obter o composto do título (90 g, 94%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,91 (9H, t, J = 7,2 Hz), 0,96-1,00 (6H, m), 1,28-1,37 (6H, m), 1,49-1,56 (6H, m), 1,94 (2H, t, J = 8,9 Hz).

[Exemplo 198]

3-(1-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



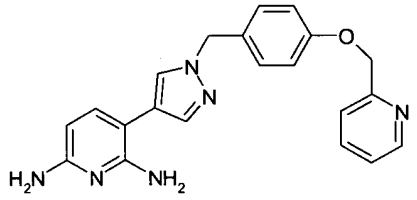
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridina-2,6-diamina (30,0 mg, 0,171 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (7,52 mg, 0,188 mmol, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Após isso, a 2-benziloxi-5-clorometil-piridina (59,9 mg, 0,257 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 191-1-2, foi adicionada à mistura, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada com sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão

reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (27,4 mg, 43,0%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,09 (2H, brs), 5,26 (2H, s), 5,34 (2H, s), 5,44 (2H, brs), 5,77 (1H, dd, J = 2,8, 8,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,14-7,16 (1H, m), 7,29-7,44 (5H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,17 (1H, s).

[Exemplo 199]

3-(1-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



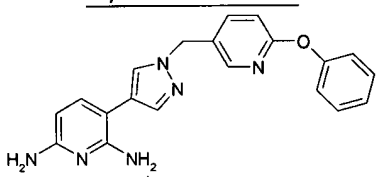
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridina-2,6-diamina (30,0 mg, 0,171 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (7,52 mg, 0,188 mmol, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Após isso, a 2-(4-clorometil-fenoximetil)-piridina (59,9 mg, 0,257 mmol), descrita no Exemplo 192, foi adicionada à mistura acima mencionada, onde foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 2 : 1 → acetato de etila), para obter o composto do título (11,5 mg, 18,1%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,06 (2H, brs), 5,16 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,43 (2H, brs), 5,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,80-7,84 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,56-8,57 (1H, m).

[Exemplo 200]

3-(1-(6-Fenóxi-piridin-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2,6-diamina



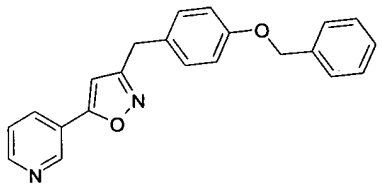
A uma solução de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-piridina-2,6-diamina (30,0 mg, 0,171 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 36-1-2, em N,N-dimetilformamida (5,00 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (7,52 mg, 0,188 mmol, 60% em óleo) sobre um banho de gelo (0°C), sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. Após isso, a 5-clorometil-2-fenóxi-piridina (59,9 mg, 0,273 mmol), descrita no Exemplo 193-1-2, foi adicionada à mistura acima mencionada, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi separada em acetato de etila e água, na temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o

solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila), para obter o composto do título (15,4 mg, 25,2%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 5,09 (2H, brs), 5,29 (2H, s), 5,44 (2H, brs), 5,77 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,23 (4H, m), 7,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,96 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[Exemplo 201]

3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina



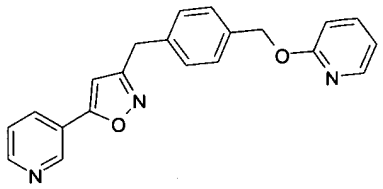
A uma solução de 3-etinilpiridina (50 mg, 0,485 mmol) e cloreto de (4-benziloxi-fenil)-acetoidroximoíla (214 mg, 0,776 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 1-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (270 μL, 1,94 mmol), que foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2), para obter o composto do título (80 mg, 48%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02 (2H, s),

5,05 (2H, s), 5,37 (1H, s), 6,93-6,97 (2H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,30-7,44 (6H, m), 8,04-8,06 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m), 8,95-8,96 (1H, m).

[Exemplo 202]

3-(3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina

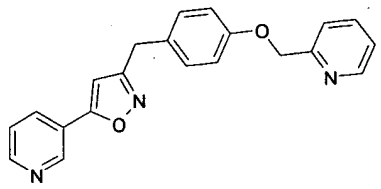


A uma solução de 3-etinilpiridina (10 mg, 0,097 mmol) e cloreto de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetoidroximoíla (42,9 mg, 0,155 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 2-1-5, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (54,1 μL, 0,388 mmol), que foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2, então 1 : 1), para obter o composto do título (8 mg, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,09 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,79-6,81 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,61 (1H, m),8,02-8,05 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m), 8,956-8,959 (1H, m).

[Exemplo 203]

3-(3-(4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina



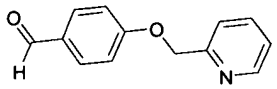
A uma solução de 3-etinilpiridina (50 mg, 0,485 mmol) e cloreto de (4-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla (215 mg, 0,776 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 203-1-4, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (270 μL, 1,94 mmol), que foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2, então 1 : 1), para obter o composto do título (71 mg, 43%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,40 (1H, m),7,51-7,53 (1H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, m), 8,59-8,60 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m), 8,95-8,96 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 203-1-1]

4-(Piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído

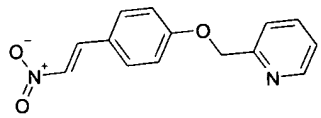


A uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (20 g, 164 mmols) e cloreto de 2-picolila (27 g, 165 mmols), em N,N-dimetilformamida (250 mL), foi adicionado o carbonato de potássio (68 g, 492 mmols), que foi agitada por 3 dias na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do titulo (29 g, 83%). O composto do título não foi purificado, porém usado para a reação seguinte.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,31 (2H, s), 7,21-7,25 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,83-7,90 (3H, m), 8,59-8,61 (1H, m), 9,88 (1H,s).

[Exemplo de Manufatura 203-1-2]

2-(4-((*E*)-Nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina



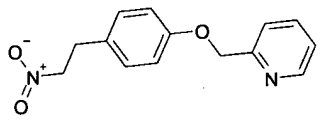
Uma mistura de 4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzaldeído (29 g, 136 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 203-1-1, nitrometano (36,6 mL, 680 mmols), acetato de amônio (21 g, 272 mmols), e ácido acético (300 mL) foi agitada por 21 horas, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi separado em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão

reduzida para obter o composto do título (33,9 g, 97%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,27 (2H, s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,49-7,54 (4H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,62-8,63 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 203-1-3]

2-(4-(2-Nitro-etil)-fenoximetil)-piridina

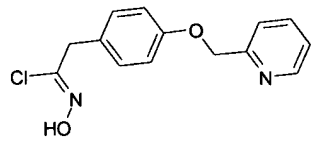


A uma solução de 2-(4-((*E*)-nitro-vinil)-fenoximetil)-piridina (33,9 g, 132 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 203-1-2, em ácido acético (34 mL) e sulfóxido de dimetila (576 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (7,99 g, 211 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de heptano e acetato de etila, para obter o composto do título (6,81 g, 20%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,26-3,30 (2H, m), 4,57-4,61 (2H, m), 5,51 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41-7,44 (1H, m), 7,89-7,91 (1H, m), 7,96-8,00 (1H, m), 8,77-8,78 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 203-1-4]

Cloreto de (4-(piridin-2-ilmetóxi)-fenil)-acetoidroximoíla

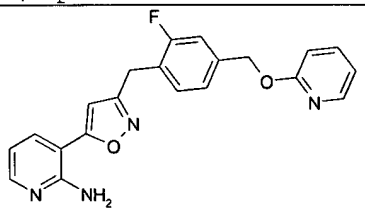


A uma solução de 2-(4-(2-nitro-etil)-fenoximetil)-piridina (3 g, 11,6 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 203-1-3, em metanol (36 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (881 mg, 23,2 mmols), e esta mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (46 mL) e tetraidrofurano (23 mL). A mistura foi esfriada para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (4,08 mL, 37,1 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica fina foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,98 g).

Este composto foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

[Exemplo 204]

<u>3-(3-(2-Flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina</u>



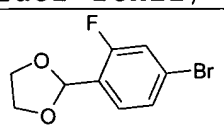
A uma solução da 3-etinil-piridin-2-ilamina (38,4 mg, 0,325 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (2-flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla (150 mg, 0,509 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 204-1-8, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (97,2 μL, 0,697 mmol), que foi agitada por 2 horas a 60°C. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2, então 1 : 1), para obter o composto do título (46 mg, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,09 (2H, s), 5,37 (2H, s), 5,43 (2H, brs), 6,32 (1H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 6,88-6,92 (1H, m), 7,19-7,30 (3H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 8,13-8,18 (2H, m).

O material de partida, cloreto de (2-flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 204-1-1]

2-(4-Bromo-2-flúor-fenil)-[1,3]dioxolano



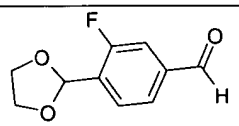
Uma mistura de 4-bromo-2-fluorbenzaldeído (10 g, 49,3 mmols), etileno glicol (27,5 mL, 493 mmols), ácido canforassulfônico (115 mg, 0,493 mmol), e tolueno (250 mL)

foi agitada por 5 horas, sob refluxo. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada a ela. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (12,5 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03-4,09 (2H, m), 4,10-4,16 (2H,m), 6,03 (1H, s), 7,25-7,28 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,40-7,44 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 204-1-2]

4-[1,3]Dioxolan-2-il-3-flúor-benzaldeído

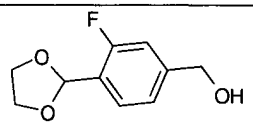


A uma solução de 2-(4-bromo-2-flúor-fenil)-[1,3] dioxolano (12,5 g, 50,7 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 204-1-1, em tetraidrofurano (600 mL), foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (28,5 mL, solução a 2,67 M em hexano, 76,1 mmols), durante 15 minutos. A mistura foi agitada por 5 minutos a -78°C, após o que uma solução de N-formilmorfolina (5,61 mL, 55,8 mmols) em THF foi adicionada a esta solução de reação, que foi agitada por outras 2,5 horas, na temperatura ambiente. A água e o acetato de etila foram adicionados a esta mistura, que foi separada. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio

anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (9,99 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

[Exemplo de Manufatura 204-1-3]

(4-[1,3]Dioxolan-2-il-3-flúor-fenil)-metanol

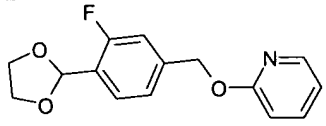


A uma solução de 4-[1,3]dioxolan-2-il-3-flúor-benzaldeído (10 g, 50,9 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 204-1-2-, em metanol (200 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (2,12 g, 56 mmols), que foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1), para obter o composto do título (2,44 g, 24%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,80 (1H, brs), 4,03-4,17 (4H, m), 6,21 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,08 (1H, s), 7,09-7,19 (1H, m), 7,38-7,54 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 204-1-4]

2-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-3-flúor-benziloxi)-piridina



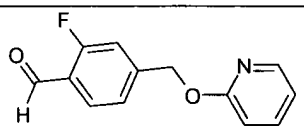
A uma solução de (4-[1,3]dioxolan-2-il-3-flúor-fenil)-metanol (2,44 g, 12,3 mmols), descrito no Exemplo de

Manufatura 204-1-3, em N,N-dimetilformamida (20 mL), foi adicionado o hidreto de sódio (537 mg, 14,8 mmols, 60% em óleo), que foi esfriada para 0°C, após o que a 2-fluorpiridina (1,27 mL, 14,8 mmols) foi adicionada a esta suspensão, que foi agitada por 2 horas a 60°C. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (2,17 g, 64%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,05-4,17 (4H, m), 5,38 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,79-6,83 (1H, m), 6,88-6,91 (1H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 204-1-5]

2-Flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldeído



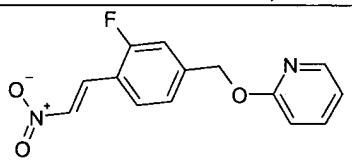
A uma solução de 2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-3-flúor-benziloxi)-piridina (2,17 g, 7,88 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 204-1-4, em metanol (10 mL) e tetraidrofurano (10 mL), foi adicionado o ácido clorídrico a 5 N (8,43 mL, 8,43 mmols). Esta solução foi agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para 0°C e neutralizada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, após o que ela foi extraída com

acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,81 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):5,46 (2H, s), 6,82-6,94 (3H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 10,35 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 204-1-6]

2-(3-Flúor-4-(*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina

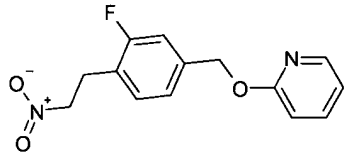


Uma mistura de 2-flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldeído (1,81 g, 7,81 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 204-1-5, nitrometano (2,12 mL, 39,1 mmols), acetato de amônio (1,2 g, 15,6 mmols), e ácido acético (20 mL) foi agitada por 5 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi separado em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (980 mg, 46%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,44 (2H, s), 6,84-6,87 (1H, s), 6,91-6,94 (1H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 204-1-7]

2-(3-Flúor-4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina

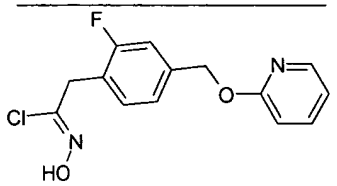


A uma solução de 2-(3-flúor-4-(*E*)-2-nitro-vinil)-benziloxi)-piridina (980 mg, 3,57 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 204-1-6, em ácido acético (1 mL) e sulfóxido de dimetila (17 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (203 mg, 5,36 mmols), na temperatura ambiente, ao mesmo tempo esfriando apropriadamente. Esta mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (960 mg).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,34-3,39 (2H, m), 4,60-4,67 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 7,17-7,21 (3H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,15-8,17 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 204-1-8]

Cloreto de (2-flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla

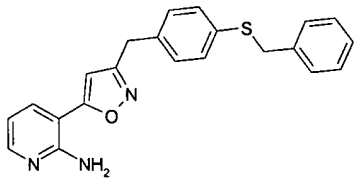


A uma solução de 2-(3-flúor-4-(2-nitro-etil)-benziloxi)-piridina (960 mg, 3,47 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 204-1-7, em metanol (20 mL), foi

adicionado o metóxido de lítio (264 mg, 6,94 mmols), e esta mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (15 mL) e tetraidrofurano (5 mL). A mistura foi esfriada para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (1,22 mL, 11,1 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 2 horas a 0°C. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (890 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

[Exemplo 205]

3-(3-(4-Benzilsulfanil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (4-fenilsulfanilmetil-fenil) acetoidroximoíla (197 mg, 0,677 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-6, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (147 µL, 1,06 mmol), que foi agitada por 18 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada para a

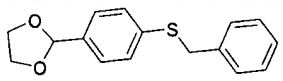
temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2), para obter o composto do título (29 mg, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,98 (2H, s), 4,11 (2H, s), 5,38 (2H, brs), 6,22 (1H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,22-7,31 (7H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,14-8,15 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-benzilfenil-sulfanil-fenil) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 205-1-1]

2-(4-Benzilsulfanil-fenil)-[1,3]dioxolano



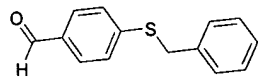
A uma solução de 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxano (5 g, 0,677 mmol) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (14,9 mL, solução a 2,64 M em hexano, 39,2 mmols), a -78°C, que foi agitada por 15 minutos. O dissulfeto de benzila (5,91 g, 24 mmols) foi adicionado, gota a gota, à mistura de reação, a -78°C, que foi agitada por 5 horas. A mistura foi elevada para 0°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4), para obter o composto do título (1,06 g, 18%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,90-4,04 (4H,m), 4,26 (2H, s), 5,67 (1H, s), 7,23-7,37 (9H, m).

[Exemplo de Manufatura 205-1-2]

4-Benzilsulfanil-benzaldeído

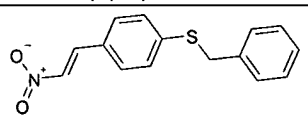


A uma solução de 2-(4-benzilsulfanil-fenil)-[1,3] dioxolano (1,06 g, 3,89 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-1, em metanol (5 mL) e tetraidrofurano (5 mL), foi adicionado o ácido clorídrico a 1 N (4,16 mL), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para 0°C e neutralizada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (840 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,40 (2H, s), 7,26-7,28 (1H,m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,43-7,45 (2H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,79-7,81 (2H, m), 9,90 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 205-1-3]

1-Benzilsulfanil-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

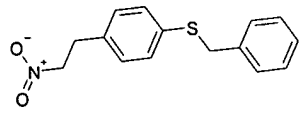


Uma mistura de 4-benzilsulfanil-benzaldeído (840 mg, 3,68 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-2, nitrometano (997 µL, 18,4 mmols), acetato de amônio (567 mg, 7,36 mmols), e ácido acético (10 mL) foi agitada por 2 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi separado em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (950 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,37 (2H, s), 7,23-7,34 (3H, m), 7,40-7,45 (4H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 14 Hz), 8,20 (1H, d, J = 14 Hz).

[Exemplo de Manufatura 205-1-4]

1-Benzilsulfanil-4-(2-nitro-etil)-benzeno



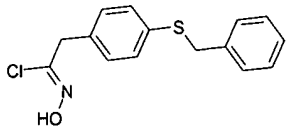
A uma solução de 1-benzilsulfanil-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (950 mg, 3,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-3, em ácido acético (0,6 mL) e sulfóxido de dimetila (10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (212 mg, 5,6 mmols), ao mesmo tempo em que a temperatura interna era mantida em 30°C ou menos, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada com água gelada, a água foi adicionada, que foi agitada por outros 30

minutos. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (936 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,15-3,18 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,80-4,83 (2H, m), 7,18-7,35 (9H, m).

[Exemplo de Manufatura 205-1-5]

Cloreto de (4-benzilfenilsulfanil-fenil) acetoidroximoíla



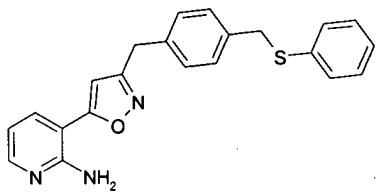
A uma solução de 1-benzilsulfanil-4-(2-nitro-etil)-benzeno (936 mg, 3,42 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-4, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (260 mg, 6,84 mmols), que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidrofurano (8 mL). O sistema foi esfriado para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (825 μL, 7,52 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora a 0°C. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida

para obter o composto do título (1,01 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,77 (2H, s), 4,23 (2H, s), 7,16-7,38 (9H, m), 11,7 (1H, s).

[Exemplo 206]

3-(3-(4-Fenilsulfanilmetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



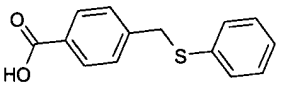
A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (4-fenilsulfanilmetil-fenil) acetoidroximoíla (197 mg, 0,677 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-6, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (147 μL, 1,06 mmol), que foi agitada por 18 horas na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2), para obter o composto do título (41 mg, 26%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 4,11 (2H, s), 5,42 (2H, brs), 6,23 (1H, s), 6,69-6,73 (1H, m), 7,16-7,35 (9H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-fenilsulfanilmetil-fenil) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 206-1-1]

[Acido 4-fenilsulfanilmetil-benzóico

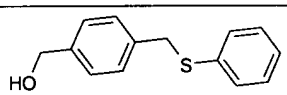


Uma mistura de ácido 4-(bromometil)benzóico (10 g, 46,5 mmols), tiofenóxido de sódio (6,15 g, 46,5 mmols), e etanol (100 mL) foi agitada por 1,5 hora, sob refluxo. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e acidificada com ácido clorídrico a 1 N. O precipitado assim produzido foi coletado, dissolvido em acetato de etila, e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (10 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,31 (2H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,26-7,34 (4H, m), 7,45-7,47 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 12,9 (1H, br s).

[Exemplo de Manufatura 206-1-2]

(4-Fenilsulfanilmetil-fenil)-metanol



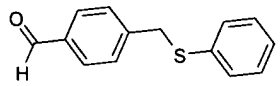
A uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (1,95 g, 51,3 mmols) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido 4-fenilsulfanilmetil-benzóico (5 g, 20,5 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-1, em tetraidrofurano, que foi agitada por 30 minutos

na temperatura ambiente. Esta mistura foi esfriada com água gelada, e a água foi cuidadosamente adicionada. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite, e o filtrado foi combinado. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (2,01 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,22 (2H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,16-7,34 (9H, m).

[Exemplo de Manufatura 206-1-3]

4-Fenilsulfanilmetil-benzaldeído

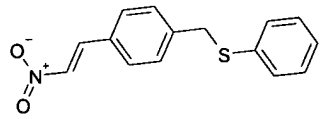


A uma solução de (4-fenilsulfanilmetil-fenil)-metanol (1 g, 4,34 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-2, em clorofórmio (10 mL), foi adicionado o dióxido de manganês (3,77 g, 43,4 mmols), que foi agitada por 15 horas na temperatura ambiente. O dióxido de manganês foi removido com um leito de Celite, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (990 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,34 (2H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,95 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 206-1-4]

1-((*E*)-2-Nitro-vinil)-4-fenilsulfanilmetil)-benzeno

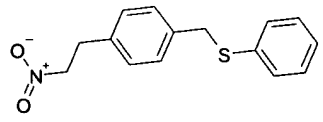


Uma mistura de 4-fenilsulfanilmetil-benzaldeído (990 mg, 4,34 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-3, nitrometano (1,18 mL, 21,7 mmols), acetato de amônio (669 mg, 8,68 mmols), e ácido acético (5 mL) foi agitada por 6 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,15 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,29 (2H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,44 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 13,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 206-1-5]

1-(2-Nitro-etil)-4-fenilsulfanilmetil-benzeno



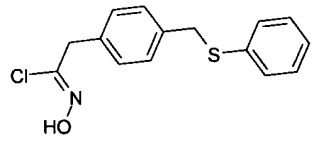
A uma solução de 1-((*E*)-2-nitro-vinil)-4-fenilsulfanilmetil)-benzeno (1,15 g, 4,24 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-4, em ácido acético (0,6 mL) e sulfóxido de dimetila (10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (257 mg, 6,78 mmols), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada com

água gelada e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,15 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,17-3,20 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,80-4,84 (2H, m), 7,15-7,20 (3H, m), 7,27-7,33 (6H, m).

[Exemplo de Manufatura 206-1-6]

Cloreto de (4-fenilsulfanilmetil-fenil) acetoidroximoíla



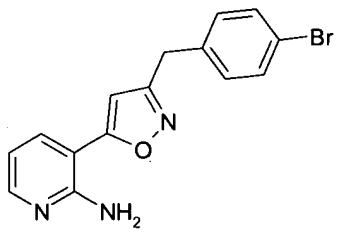
A uma solução de 1-(2-nitro-etil)-4-fenilsulfanil-metil-benzeno (1,1 g, 4,03 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-5, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (306 mg, 8,06 mmols), que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidro-furano (8 mL). O sistema foi esfriado para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (972 μL, 8,87 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora a 0°C. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,15 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,78 (2H, s), 4,23 (2H, s), 7,15-7,19 (3H, m), 7,27-7,34 (6H, m), 11,7 (1H, s).

[Exemplo 207]

3-(3-(4-bromo-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de 4-bromofenil acetoidroximoíla (168 mg, 0,677 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 207-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (147 µL, 1,06 mmol), que foi agitada por 15 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 4 até 1 : 2), para obter o composto do título (33 mg, 24%).

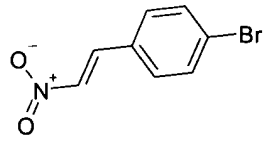
Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 5,42 (2H, brs), 6,24 (1H, s), 6,70-6,74 (1H, m), 7,16-7,18

(2H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m).

O material de partida, cloreto de 4-bromofenil acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 207-1-1]

1-Bromo-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno

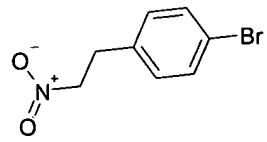


Uma mistura de 4-bromobenzaldeído (16,8 g, 91 mmols), nitrometano (24,6 mL, 455 mmols), acetato de amônio (14 g, 182 mmols), e ácido acético (160 mL) foi agitada por 4 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em água. O precipitado assim produzido foi coletado, lavado com água, e secado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (17,4 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 13,6 Hz).

[Exemplo de Manufatura 207-1-2]

1-Bromo-4-(2-nitro-etil)-benzeno



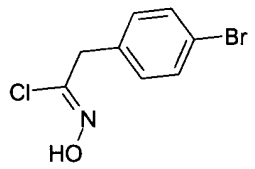
A uma solução de 1-bromo-4-((*E*)-2-nitro-vinil)-benzeno (1 g, 4,37 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 207-1-1, em ácido acético (0,6 mL) e sulfóxido de dimetila

(10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (265 mg, 6,99 mmols), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada com água gelada e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (948 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem nenhuma purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 207-1-3]

Cloreto de 4-bromofenil acetoidroximoíla



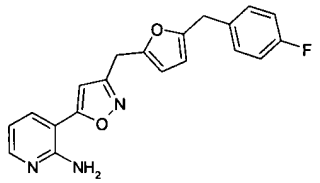
A uma solução de 1-bromo-4-(2-nitro-etil)-benzeno (948 mg, 4,12 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 207-1-2, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (313 mg, 8,24 mmols), que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidrofurano (8 mL). O sistema foi esfriado para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (994 µL, 9,06 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora a

0°C. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (990 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,82 (2H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,8 (1H, s).

[Exemplo 208]

3-(3-(5-(4-Flúor-benzil)-furan-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,423 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (5-(4-fluorbenzil)-furan-2-il) acetoidroximoíla (181 mg, 0,677 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 208-1-5, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (147 μL, 1,06 mmol), que foi agitada por 19 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 :

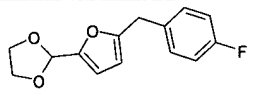
4 até 1 : 2), para obter o composto do título (9 mg, 6%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,91 (2H, s), 4,04 (2H, s), 5,39 (2H, brs), 5,93 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,30 (1H, s), 6,72-6,75 (1H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 8,15-8,17 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (5-(4-fluor-benzil)-furan-2-il) acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 208-1-1]

2-(5-(4-Flúor-benzil)-furan-2-il)-[1,3]dioxolano

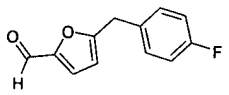


A uma solução de 2-(1,3-dioxolan-2-il-furano (5 g, 35,7 mmols) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado o *n*-butil lítio (15,6 mL, solução a 2,64 M em hexano, 41,1 mmols), a -78°C, que foi agitada por 1 hora nesta temperatura. Uma solução de brometo de 4-fluorbenzila (6,9 g, 36,5 mmols) em tetraidrofurano foi adicionada, gota a gota, a esta mistura, que foi agitada por outra hora a -78°C. A mistura foi elevada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 10 até 1 : 3), para obter o composto do título (4,5 g, 51%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,86-3,90 (2H, m), 3,96-4,00 (4H, m), 5,78 (1H, s), 6,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 208-1-2]

5-(4-Flúor-benzil)-furan-2-carbaldeído

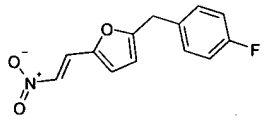


A uma solução de 2-(5-(4-flúor-benzil)-furan-2-il)-[1,3]dioxolano (4,51 g, 18,2 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 208-1-1, em metanol (45 mL), foi adicionada uma solução (45 mL) de ácido cítrico (12,2 g, 63,7 mmols), que foi vigorosamente agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (4,51 g, 51%). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,11 (2H, s), 6,47-6,48 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,47-7,48 (1H, m), 9,49 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 208-1-3]

2-(4-Flúor-benzil)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-furano



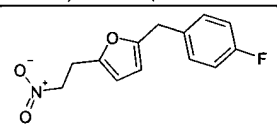
Uma mistura de 5-(4-flúor-benzil)-furan-2-carbaldeído (1 g, 4,89 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura

208-1-2, nitrometano (1,32 mL, 24,5 mmols), acetato de amônio (754 mg, 9,78 mmols), e ácido acético (10 mL) foi agitada por 3 horas a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,21 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,08-7,19 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,29-7,37 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 13,2 Hz).

[Exemplo de Manufatura 208-1-4]

2-(4-Flúor-benzil)-5-(2-nitro-etil)-furano



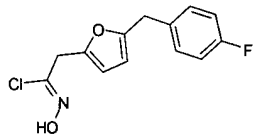
A uma solução de 2-(4-flúor-benzil)-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-furano (1,21 g, 4,89 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 208-1-3, em ácido acético (0,6 mL) e sulfóxido de dimetila (10 mL), foi adicionado o boroidreto de sódio (296 mg, 7,82 mmols), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada com água gelada e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (1,14 g). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem nenhuma

purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,20-3,24 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,77-4,80 (2H, m), 6,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,10 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m).

[Exemplo de Manufatura 208-1-5]

Cloreto de (5-(4-flúor-benzil)-furan-2-il) acetoidroximoíla

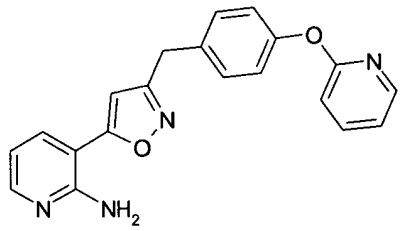


A uma solução de 2-(4-flúor-benzil)-5-(2-nitro-etil)-furano (1,14 g, 4,57 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 208-1-4, em metanol (12 mL), foi adicionado o metóxido de lítio (347 mg, 9,14 mmols), que foi agitada por 10 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida, a água no resíduo foi destilada de modo azeotrópico com tolueno, e este resíduo foi diluído com cloreto de metileno (16 mL) e tetraidrofurano (8 mL). O sistema foi esfriado para -78°C, após o que o tetracloreto de titânio (IV) (1,1 mL, 10,1 mmols) foi adicionado, gota a gota, a esta suspensão. A mistura foi agitada por 1 hora a 0°C. Esta mistura foi esfriada para -78°C e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (940 mg). O composto do título foi usado na reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,82 (2H, s), 3,93 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 11,8 (1H, s).

[Exemplo 209]

3-(3-(4-(Piridin-2-ilóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



A uma solução de 3-etinil-piridin-2-ilamina (45 mg, 0,38 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3 e o cloreto de (4-(piridin-2-ilóxi)benzeno)-acetoidroximoíla (200 mg, 0,76 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 209-1-4, em tetraidrofurano (5 mL), foi adicionada a trietilamina (139 mg, 1,4 mmol), que foi agitada por 10 minutos a 60°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, o NH sílica gel foi adicionado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O produto bruto que tinha adsorvido ao NH sílica gel foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1, 1 : 1), para obter o composto do título (40 mg, 30%).

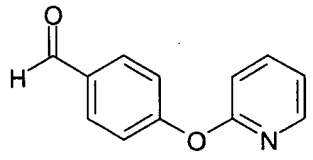
Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,05 (2H, s), 6,28 (2H, brs), 6,68-6,72 (1H, m), 6,87 (1H, s), 7,00-7,03 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81-87 (1H, m), 7,87-7,91 (1H, m), 8,08-8,11 (1H, m), 8,11-8,14 (1H, m).

O material de partida, cloreto de (4-(piridin-2-

ilóxi)benzeno)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 209-1-1]

4-(Piridin-2-ilóxi)-benzaldeído

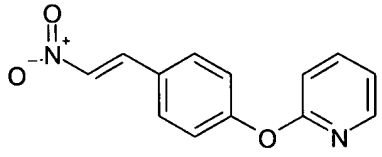


A uma solução (100 mL) de 4-hidroxibenzaldeído (10 g, 82 mmols) e 2-fluorpiridina (8,0 g, 82 mmols), em N,N-dimetilformamida, foi adicionado o hidreto de sódio (3,3 g, 82 mmols, 60% em óleo), que foi agitado por 30 minutos a 120°C, então por 45 minutos a 140°C, e então por 2 horas a 160°C. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água (três vezes), e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 4 : 1), para obter o composto do título (9,3 g, 57%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,15-7,20 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-8,00 (3H, m), 8,20-8,24 (1H, m), 9,98 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 209-1-2]

2-(4-((*E*)-2-Nitro-vinil)-fenóxi)-piridina



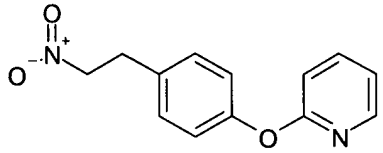
Uma mistura de 4-(piridin-2-ilóxi)-benzaldeído (9,3 g, 47 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 209-1-1,

nitrometano (14 g, 230 mmols), acetato de amônio (11 g, 140 mmols), e ácido acético (50 mL) foi agitada por 1 hora e 30 minutos, a 100°C. Esta mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, e a água foi adicionada para precipitar um sólido. O sólido foi filtrado para obter o composto do título (9,9 g, 87%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,11-7,14 (1H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,89-7,94 (3H, m), 8,13-8,24 (3H, m).

[Exemplo de Manufatura 209-1-3]

2-(4-(2-Nitro-etil)-fenóxi)-piridina



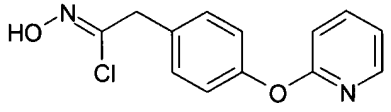
A uma solução de 2-(4-((*E*)-2-nitro-vinil)-fenóxi)-piridina (9,9 g, 41 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 209-1-2, ácido acético (2,5 g) e sulfóxido de dimetila (60 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (770 mg, 20 mmols), ao mesmo tempo em que a temperatura era mantida a 30°C ou menor, que foi agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. Esta solução de reação foi separada em acetato de etila e água, ao mesmo tempo em que a temperatura era mantida em 30°C ou menor. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 3 : 1), para obter o composto do título (4,5 g, 45%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,24 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,99 -7,20 (1H, m),

7,07 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,09-7,14 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,12-8,16 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 209-1-4]

Cloreto de (4-(piridin-2-ilóxi)benzeno)-acetoidroximoíla



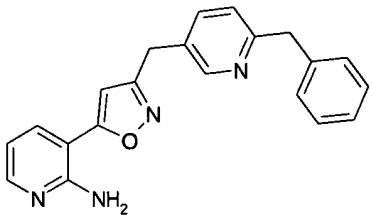
A uma solução (30 mL) de 2-(4-(2-nitro-etil)-fenóxi)-piridina (2,0 g, 8,2 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 209-1-3, em metanol, foi adicionado o metóxido de lítio (470 mg, 12 mmols), e esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida. O tolueno foi adicionado ao resíduo, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. A uma solução deste resíduo em cloreto de metileno (40 mL) e tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado o tetracloreto de titânio (IV) (2,3 mL, 21 mmols), ao mesmo tempo agitando a -76°C. Esta suspensão foi agitada por 15 minutos a 0°C, e então por outros 20 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água gelada e agitada por 30 minutos. O acetato de etila foi adicionado, e a camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio aquoso (uma vez), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, para obter o composto do título (2,1 g, 98%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,84 (2H, s), 7,01-7,05 (1H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,82-7,88 (1H, m), 8,13-8,16 (1H, m), 11,75 (1H, s).

[Exemplo 210]

3-(3-(6-Benzil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-

ilamina



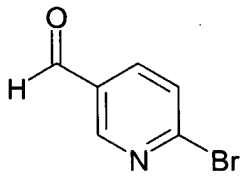
Uma mistura de 3-etinil-piridin-2-ilamina (30 mg, 0,25 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 1-2-3, cloreto de 2-(6-benzil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (88 mg, 0,34 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 210-1-7, trietilamina (77 mg, 0,76 mmol), e tetraidrofurano (5 mL) foi agitada por 25 minutos, a 50°C. Esta solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1, 1 : 1, acetato de etila), para obter o composto do título (4,6 mg, 5,3%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,03 (2H, s), 4,06 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 6,84 (1H, s), 7,15-7,22 (1H, m), 7,22-7,30 (5H, m), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,4, 4,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O material de partida, cloreto de (6-benzil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 210-1-1]

6-Bromo-piridina-3-carbaldeído

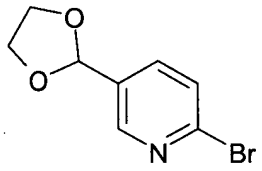


A uma solução de 2,5-dibromopiridina (25 g, 110 mmols) em éter dietílico (500 mL) foi adicionado, gota a gota, o *n*-butil lítio (solução a 2,67 M em *n*-hexano, 45 mL, 120 mmols), a -76°C, que foi agitada por 25 minutos. A esta solução foi adicionada, gota a gota, a N,N-dimetilformamida (9,0 mL, 120 mmols), a -76°C. No término desta adição, a solução de reação foi gradualmente esfriada para a temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 8 : 1), para obter o composto do título (8,0 g, 41%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,89-7,92 (1H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 8,89-8,92 (1H, m), 10,09 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 210-1-2]

2-Bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina



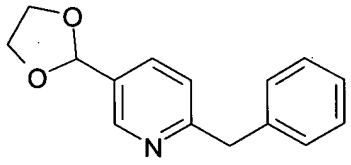
Uma mistura de 6-bromo-piridina-3-carbaldeído (8,0 g, 43 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 210-1-1, etileno glicol (5,3 g, 86 mmols), ácido *p*-toluenossulfônico (820 mg, 4,3 mmols), e tolueno (110 mL) foi agitada por 40 minutos, sob refluxo. (A água produzida nesta reação foi removida com um sifão de Dean-Stark.) A solução de reação foi concentrada sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi separado em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e passada através de um filtro de vidro provido com

NH sílica gel (eluído com acetato de etila). O eluato foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 8 : 1), para obter o composto do título (5,8 g, 59%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,93-4,11 (4H, m), 5,84 (1H, s), 7,68-7,72 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,44-8,47 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 210-1-3]

2-Benzil-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina



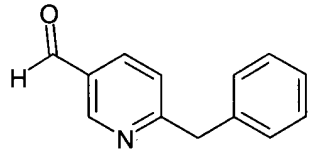
A uma suspensão de zinco (5,0 g, 77 mmols, metal de Rieke altamente reativo, 100 mL de suspensão em tetraidrofurano) e tetraidrofurano (300 mL) foi adicionado, gota a gota, o brometo de benzila (7,0 mL, 66 mmols), a 0°C, que foi agitada por 4 horas na mesma temperatura. A esta suspensão foram adicionados o cloreto de bis(trifenil-fosfina) níquel (II) (5,8 g, 8,8 mmols) e a 2-bromo-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina (11 g, 49 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 210-1-2, que foi agitada por outras 2 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em acetato de etila e uma solução aquosa de cloreto de amônio. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1, 1 : 1), para obter o composto do título

(7,3 g, 62%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,92-4,06 (4H, m), 4,10 (2H, s), 5,78 (1H, s), 7,16-7,22 (1H, m), 7,25-7,32 (5H, m), 7,74 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 210-1-4]

6-Benzil-piridina-3-carbaldeído

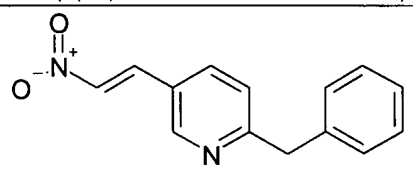


A 2-benzil-5-[1,3]dioxolan-2-il-piridina (7,3 g, 30 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 210-1-3, e o ácido clorídrico a 2 N (100 mL) foram agitados por 15 minutos, a 100°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e uma solução a 5 N de hidróxido de sódio (40 mL). A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (4,7 g, 79%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,20 (2H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,97-9,01 (1H, m), 10,06 (1H, s).

[Exemplo de Manufatura 210-1-5]

2-Benzil-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina



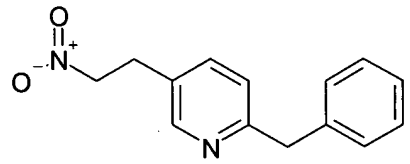
Uma mistura de 6-benzil-piridina-3-carbaldeído

(4,7 g, 24 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 210-1-4, nitrometano (7,3 g, 120 mmols), acetato de amônio (5,6 g, 72 mmols), e ácido acético (40 mL) foi agitada por 90 minutos a 100°C. A solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (1,2 g, 21%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,11 (2H, s), 7,14-7,21 (1H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 13,6 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo de Manufatura 210-1-6]

2-Benzil-5-(2-nitro-etil)-piridina



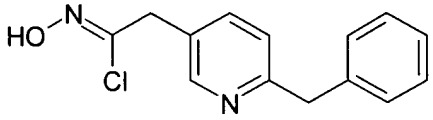
A uma mistura de 2-benzil-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina (1,2 g, 5,0 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 210-1-5, ácido acético (300 mg, 5,0 mmols), e sulfóxido de dimetila (10 mL) foi adicionado o boroidreto de sódio (94 mg, 2,5 mmols), que foi agitada por 10 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e passada através de um filtro de vidro provido com NH sílica gel (eluído com acetato de etila). O eluato foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1), para obter o composto do título (260 mg, 22%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, s), 4,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,16-7,30 (6H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,4, 8,0 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Exemplo de Manufatura 210-1-7]

Cloreto de (6-benzil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla



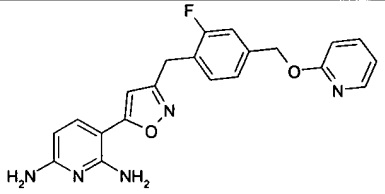
À 2-benzil-5-(2-nitro-etil)-piridina (260 mg, 1,1 mmol) descrita no Exemplo de Manufatura 210-1-6 e metanol (5 mL) foi adicionado o metóxido de lítio (81 mg, 2,1 mmols), que foi concentrado sob uma pressão reduzida. O tetracloreto de titânio (IV) (0,38 mL, 3,4 mmols) foi adicionado, gota a gota, a -76°C, a uma suspensão do resíduo em cloreto de metileno (5 mL) e tetraidrofurano (2,5 mL), que foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. Esta solução de reação foi adicionada à água gelada e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila novamente (quatro vezes). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com cloreto de sódio aquoso (uma vez), secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o tetraidrofurano foi adicionado ao resíduo. Os insolúveis assim produzidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título

(180 mg, 63%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,83 (2H, s), 4,07 (2H, s), 7,17-7,22 (1H, m), 7,25-7,30 (5H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,77 (1H, s).

[Exemplo 211]

3-(3-(2-Flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



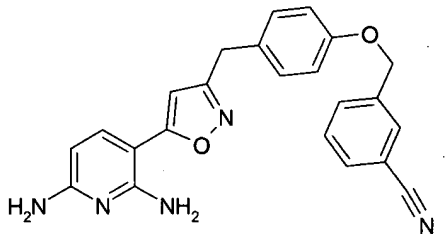
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (43,2 mg, 0,325 mmols), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (2-flúor-4-(piridin-2-iloximetil)-fenil) acetoidroximoíla (150 mg, 0,509 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 204-1-8, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (97,2 μL, 0,697 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (73 mg, 37%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4,05 (2H, s), 4,49 (2H, brs), 5,26 (2H, brs), 5,37 (2H, s), 5,91-5,94 (1H,

m), 6,06 (1H, s), 6,81-6,83 (1H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 7,18-7,29 (3H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m).

[Exemplo 212]

3-(4-(5-(2,6-Diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenoximetil)-benzonitrila



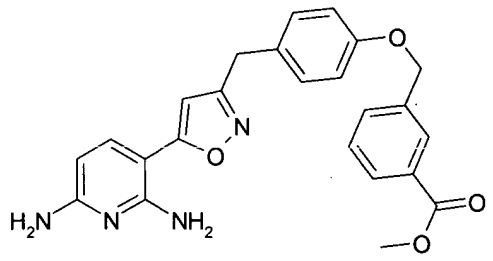
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (100 mg, 0,36 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em metanol (6,3 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 2 N de hidróxido de sódio (180 μL, 0,36 mmol). Esta mistura foi concentrada sob uma pressão reduzida. A N,N-dimetilformamida (1,3 mL) e a 3-bromometil-benzonitrila (58 mg, 0,29 mmol) foram adicionadas ao resíduo, que foi agitado por 15 minutos a 60°C. Esta solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 2, então acetato de etila), para obter o composto do título (24 mg, 17%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,88 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, dd, J =

8,0, 8,0 Hz), 7,76-7,82 (2H, m), 7,91 (1H, s).

[Exemplo 213]

Éster metílico do ácido 3-(4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenoximetil)-benzóico

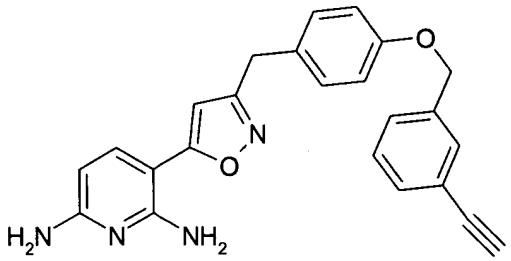


O composto do título (48 mg, 16%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 212, usando o 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (200 mg, 0,71 mmol) descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1 e o éster metílico do ácido 3-bromometil-benzóico (160 mg, 0,71 mmol).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,86 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,17 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,03 (1H, s).

[Exemplo 214]

3-(3-(4-(3-Etinil-benziloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-

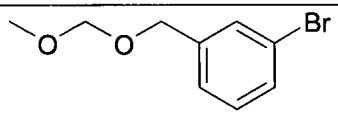
isoxazol-3-ilmetil)-fenol (150 mg, 0,53 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, (3-etinil-fenil)-metanol (91 mg, 0,69 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 214-1-2, e trifenilfosfina (180 mg, 0,69 mmol), em tetraidrofurano (10 mL), foi adicionado o azodicarboxilato de dietila (300 mg, 0,69 mmol, solução a 40% em tolueno), que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O NH sílica gel foi adicionado à solução de reação, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O produto bruto que tinha adsorvido ao NH sílica gel foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 2 : 1, então 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (110 mg, 51%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,88 (2H, s), 4,20 (1H, s), 5,09 (2H, s), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38-7,54 (5H, m).

O material de partida, (3-etinil-fenil)-metanol, foi sintetizado como se segue.

[Exemplo de Manufatura 214-1-1]

<u>1-Bromo-3-metoximetoximetil-benzeno</u>



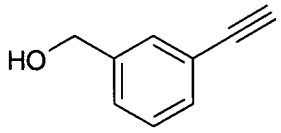
A uma solução de álcool 3-bromobenzílico (10 g, 54 mmols) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado o hidreto de sódio (2,3 g, 98 mmols, 60% em óleo), na temperatura ambiente. Então, o éter clorometil metílico (5,2 g, 64 mmols) foi adicionado a esta suspensão, que foi agitada por

15 minutos a 60°C. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 8 : 1), para obter o composto do título (10 g, 83%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,30 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,54 (1H, m).

[Exemplo de Manufatura 214-1-2]

(3-Etinil-fenil)-metanol



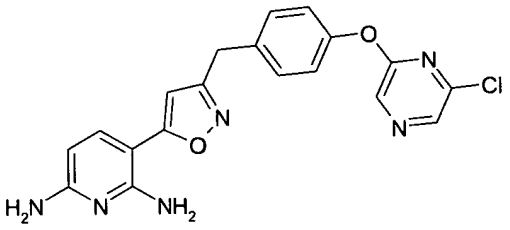
A uma mistura de 1-bromo-3-metoximetoximetil-benzeno (3,0 g, 13 mmols), descrito no Exemplo de Manufatura 214-1-1, trimetilsililacetileno (2,6 g, 26 mmols), N,N-diisopropiletilamina (3,4 g, 26 mmols), iodeto de cobre (I) (500 mg, 2,6 mmols), e 1-metil-2-pirrolidona (30 mL) foi adicionado o tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,5 g, 1,3 mmol), que foi agitada por 15 minutos a 60°C. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 8 : 1), para obter uma mistura de (3-metoximetoximetil-feniletinil)-trimetil-silano e 1-bromo-3-metoximetoximetil-benzeno (3,0 g de mistura, incluindo aproximadamente 30% de (3-metoximetoxi-metil-feniletinil)-trimetil-silano). O fluoreto de tetrabu-

tilamônio (2 mL, solução a 1 M em tetraidrofurano) foi adicionado a uma solução desta mistura em tetraidrofurano (20 mL), que foi agitada por 15 minutos, na temperatura ambiente. A solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano : acetato de etila = 20 : 1), para obter o 1-etinil-3-metoximetoxi-metil-benzeno (470 mg). A uma solução deste 1-etinil-3-metoximetoximetil-benzeno (470 mg, 2,6 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado o ácido clorídrico a 5 N, que foi agitada por 25 minutos a 70°C. A solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (350 mg, 20%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,15 (1H, s), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,25 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,31-7,35 (3H, m), 7,40-7,42 (1H, m).

[Exemplo 215]

<u>3-(3-(4-(6-Cloro-pirazin-2-ilóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina</u>



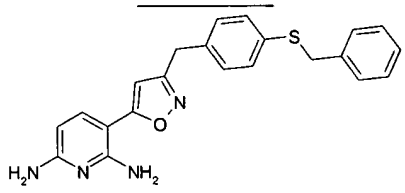
A uma solução de 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, em metanol (1,5 mL), foi

adicionada uma solução a 2 N de hidróxido de sódio (89 µL), que foi concentrada sob uma pressão reduzida. A 2,6-dicloropirazina (28 mg, 0,19 mmol) e a N,N-dimetilformamida (0,75 mL) foram adicionadas ao resíduo, que foi agitado por 10 minutos a 100°C. A solução de reação foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (47 mg, 67%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,01 (2H, s), 5,82 (2H, brs), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, s).

[Exemplo 216]

3-(3-(4-Benzilsulfanil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



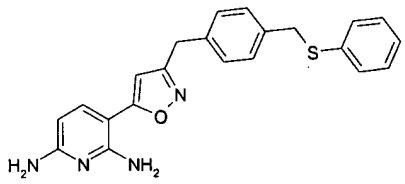
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (4-benzilfenilsulfanil-fenil) acetoidroximoíla (176 mg, 0,602 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 205-1-5, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (131 µL, 0,94 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com

água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (80 mg, 55%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,97 (2H, s), 4,10 (2H, s), 4,47 (2H, brs), 5,25 (2H, br s), 5,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,96 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[Exemplo 217]

3-(3-(4-Fenilsulfanilmetil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



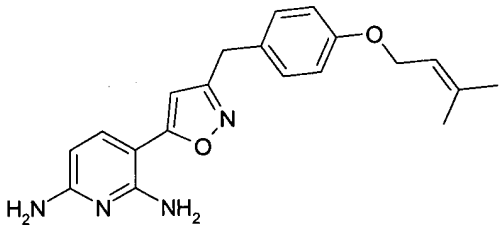
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (4-fenilsulfanilmetil-fenil) acetoidroximoíla (176 mg, 0,602 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 206-1-6, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (131 µL, 0,94 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (80 mg, 55%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,98 (2H, s), 4,11 (2H, s), 4,46 (2H, brs), 5,25 (2H, brs), 5,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,97 (1H, s), 7,18-7,32 (9H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 218]

3-(3-(4-(3-Metil-2-but-2-eniloxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

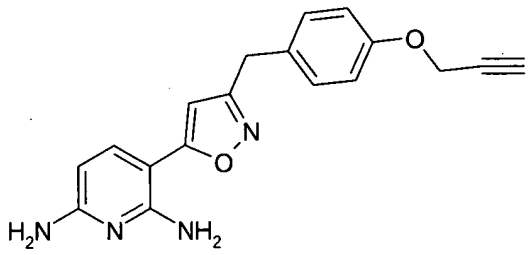


O composto do título (15 mg, 23%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 212, usando o 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, e o 1-bromo-3-metil-but-2-eno (32 mg, 0,21 mmol).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,69 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,41 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,34 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[Exemplo 219]

3-(3-(4-Prop-2-iniloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina

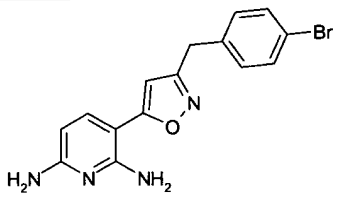


O composto do título (38 mg, 66%) foi obtido de acordo com os métodos similares àqueles do Exemplo 212, usando o 4-(5-(2,6-diamino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (50 mg, 0,18 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 18-1-1, e o brometo de propargila (32 mg, 0,27 mmol).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 3,89 (2H, s), 4,76 (2H, d, J = 2,0 Hz), 5,79 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,10 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 220]

3-(3-(4-Bromo-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina



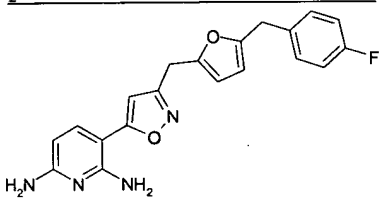
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de 4-bromofenil acetoidroximoíla (150 mg, 0,602 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 207-1-3, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (131 μL, 0,94 mmol), que foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (85 mg, 66%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,97 (2H, s), 4,48 (2H, brs), 5,26 (2H, brs), 5,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,97 (1H, s), 7,15-7,13 (2H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 221]

3-(3-(5-(4-Flúor-benzil)-furan-2-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



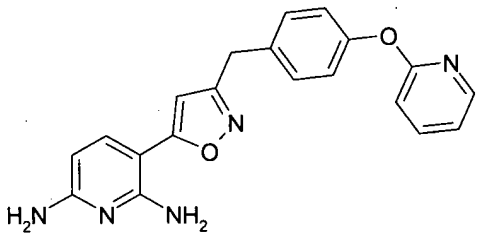
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,376 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (5-(4-fluorbenzil)-furan-2-il) acetoidroximoíla (161 mg, 0,602 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 208-1-5, em tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada a trietilamina (131 μL, 0,94 mmol), que foi agitada por 19 horas na temperatura ambiente. Esta mistura foi separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : heptano = 1 : 1, então acetato de etila),

para obter o composto do título (45 mg, 33%).

Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,91 (2H, s), 3,99 (2H, s), 4,49 (2H, brs), 5,25 (2H, brs), 5,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 5,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,04 (1H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,96-7,01 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[Exemplo 222]

3-(3-(4-(Piridin-2-ilóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



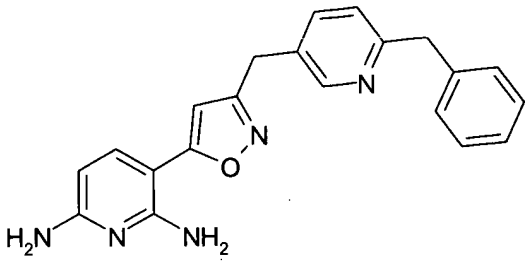
A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (45 mg, 0,34 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de (4-(piridin-2-ilóxi)benzeno)-acetoidroximoíla (300 mg, 1,1 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 209-1-4, em tetraidrofurano (15 mL), foi adicionada a trietilamina (120 mg, 1,1 mmol), que foi agitada por 10 minutos a 60°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, o NH sílica gel foi adicionado, e o solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida. O produto bruto que tinha adsorvido ao NH sílica gel foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (heptano : acetato de etila = 1 : 1, então acetato de etila), para obter o composto do título (57 mg, 14%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,97 (2H, s), 5,82 (2H, brs), 5,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,11 (2H, brs),

6,42 (1H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,12-8,14 (1H, m).

[Exemplo 223]

3-(3-(6-Benzil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina

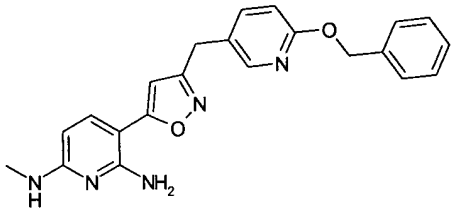


A uma solução de 3-etinil-piridina-2,6-diamina (20 mg, 0,15 mmol), descrita no Exemplo de Manufatura 13-1-3, e cloreto de 2-(6-benzil-piridin-3-il)-acetoidroximoíla (79 mg, 0,30 mmol), descrito no Exemplo de Manufatura 210-1-7, em tetraidrofurano (5 mL), foi adicionada a trietilamina (46 mg, 0,45 mmol), que foi agitada por 30 minutos a 50°C. A solução de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e separada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e concentrada sob uma pressão reduzia. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila, então acetato de etila : metanol = 20 : 1), para obter o composto do título (43 mg, 80%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 4,05 (2H, s), 5,80 (2H, brs), 5,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,11 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 7,15-7,30 (6H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo 224]

3-(3-(6-Benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-N^6-metil-piridin-2,6-diamina



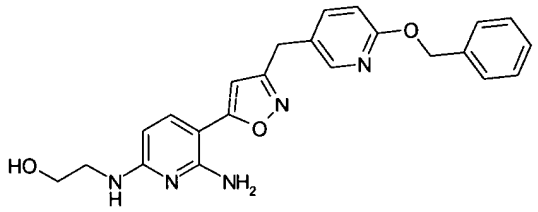
A uma mistura de 3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina (50 mg, 0,13 mmol), descrita no Exemplo 25, e N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foram adicionados uma solução aquosa de formaldeído (14 mg, 0,17 mmol, teor: 37%), o α-picolina-borano (17 mg, 0,16 mmol), e o ácido acético (50 μL), na temperatura ambiente, que foi agitada durante a noite na mesma temperatura. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, após o que a camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter um produto bruto, e então purificado por cromatografia de camada fina em sílica gel (éter dietílico : hexano = 2 : 1), para obter o composto do título (2,3 mg, 4,4%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d6) δ (ppm): 2,76 (3H, d, J = 4,2 Hz), 3,91 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,87 (2H, br s), 6,40 (1H, s), 6,68 (1H, br s), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,33 (1H, m), 7,35-7,39 (2H,

m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,1, 8,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz).

[Exemplo 225]

2-(6-Amino-5-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamino)-etanol



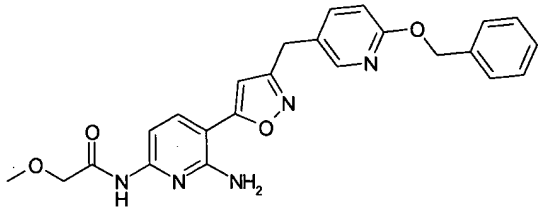
A uma mistura de 3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina (40 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo 25, e N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foram adicionados o 2-hidroxiacetaldeído (7,7 mg, 0,13 mmol), o α-picolina-borano (14 mg, 0,13 mmol), e o ácido acético (40 μL), na temperatura ambiente, que foi agitada por 100 minutos na mesma temperatura. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, após o que a camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter um produto bruto, e então purificado por cromatografia em coluna sobre NH sílica gel (acetato de etila : metanol = 50 : 1), para obter o composto do título (4,5 mg, 10%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d6) δ (ppm): 3,31-3,34

(2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,91 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,86 (2H, br s), 5,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 6,72 (1H, br s), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,6, 8,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[Exemplo 226]

N-(6-Amino-5-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-il)-2-metóxi-acetamida

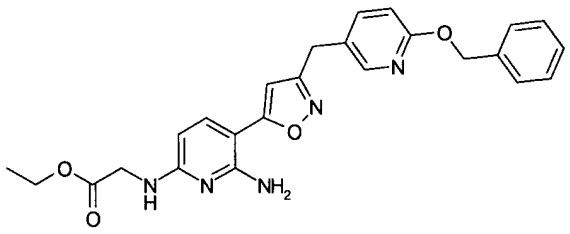


A uma mistura de 3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina (40 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo 25, e diclorometano (1 mL) foram adicionados a trietilamina (22 μL, 0,16 mmol) e o cloreto de metoxiacetila (15 mg, 0,14 mmol), na temperatura ambiente, que foi agitada por 2 horas na mesma temperatura. Os sólidos que precipitaram na mistura de reação foram filtrados. O tetraidrofurano foi adicionado ao sólido assim obtido, e esta mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida para obter o composto do título (3,4 mg, 7%).

Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,37 (3H, m), 3,98 (2H, s), 4,05 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,23 (2H, br s), 6,73 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,35-7,44 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,50 (1H, br s).

[Exemplo 227]

Éster etílico do ácido (6-amino-5-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamino)-acético

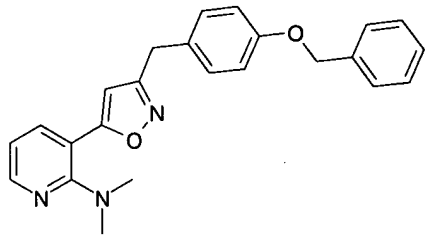


A uma mistura de 3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina (40 mg, 0,11 mmol), descrita no Exemplo 25, e N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foram adicionados a espuma de polímero de éster etílico do ácido glioxílico (16 mg, 0,16 mmol), o α-picolina-borano (14 mg, 0,13 mmol), e o ácido acético (40 μL), que foi agitada durante a noite na mesma temperatura. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidro, após o que a camada orgânica foi concentrada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético), para obter o composto do título (4,9 mg, 8%) como um sal de ácido trifluoracético.

MS m/e (ESI) 460,51 (MH^+)

[Exemplo 228]

(3-(3-(4-Benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-il)-dimetil-amina



A uma mistura de 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (50 mg, 0,14 mmol), descrita no Exemplo 1, e N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foram adicionados uma solução aquosa de formaldeído (34 mg, 0,42 mmol, teor: 37%), o α-picolina-borano (37 mg, 0,35 mmol), e o ácido acético (50 μL), que foi agitada durante a noite na mesma temperatura. O ácido trifluoracético (50 μL) foi adicionado à mistura de reação, que foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob uma pressão reduzida, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (usando uma fase móvel de acetonitrila-água contendo 0,1% de ácido trifluoracético) para obter o composto do título (15 mg, 21%) como um trifluoracetato.

MS m/e (ESI) 386,30 (MH^+)

Os compostos (I) da presente invenção ou os seus sais exibem atividade de inibição sobre o processo de transporte de proteína ancorada por GPI, com base na inibição da biossíntese de GPI fúngico, atividade anti-*Candida* e atividade anti-*Aspergillus* excelentes, e são também superiores em termos de suas propriedades físicas, segurança e estabilidade metabólica, tornando-os extremamente úteis como um agente preventivo ou terapêutico para infecções fúngicas.

[Exemplos de testes farmacológicos]

Para demonstrar a utilidade dos compostos (I) da presente invenção, a atividade antifúngica dos compostos (I) da presente invenção foi medida medindo-se 1; a atividade anti-*Candida* e anti-*Aspergilus* e 2; a atividade no modelo de infecção por *Candida* sistêmica experimental em camundongos.

1. Atividade anti-*Candida* e anti-*aspergillus*

(1) Preparação da suspensão fúngica

Para a cepa CAF2-1 de *C. albicans*, uma suspensão fúngica a partir de uma cultura em repouso por 48 horas, a 30°C, em meio de cultura líquida de dextrose Sabouraud (SDB), foi diluída com meio RPMI1640 para ajustar a suspensão fúngica de 1,2 x 10^3 células/mL. Para a cepa de *A. fumigatus Tsukuba*, a cepa armazenada a -80°C foi diluída com meio RPMI1640 para ajustar para uma suspensão fúngica de 4,5 x 10^3 células / mL.

(2) Preparação de uma placa de diluição de agente

Usando uma placa com 96 poços, de fundo em U, prepararam-se 8 amostras/placa (A a H) de soluções de diluição da amostra. Na 2ª até a 12ª fileira foram distribuídos 10 μL de solução de sulfóxido de dimetila. A amostra pesada foi dissolvida em sulfóxido de dimetila para preparar uma solução a 2,5 mg/mL, 20 μL desta solução foram adicionados à primeira fileira da placa preparada, e 12 etapas de diluições em etapas duplas (10 μL de solução + 10 μL de solução de sulfóxido de dimetila) foram efetuadas sobre a placa. Esta solução de diluição da amostra foi distribuída na quantidade de 1 μL para uma placa com 96

poços, de fundo plano, para a medição da MIC para preparar uma placa de diluição da amostra.

(3) Inoculação da suspensão fúngica e cultura

A suspensão fúngica preparada em (1) foi usada na quantidade de 99 μL/poço, para inocular a placa com 96 poços, de fundo plano, contendo 1 μL/poço da diluição do composto de teste preparada em (2), e efetuou-se uma cultura em repouso aerobicamente por 42-48 horas, a 35°C.

(4) Medição de MIC

A concentração mínima que claramente inibiu o crescimento fúngico, em comparação com o controle, por inspeção visual, foi determinada como a concentração inibitória mínima (MIC).

Os compostos representativos a seguir preparados nos exemplos foram medidos quanto à atividade anti-*Candida* e à atividade anti-*Aspergillus* pelo método de medição descrito em 1. Como um resultado, conforme mostrado nas Tabelas 1 a 6, verificou-se que os compostos de acordo com a presente invenção claramente tinham atividade anti-*Candida* e anti-*Aspergillus*.

TABELA 1

N° do Ex.	Atividade Anti-Candida (μg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (μg/mL)	N° do Ex.	Atividade Anti-Candida (μg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (μg/mL)
1	0,20	0,20	21	1,56	0,78
2	0,05	0,20	22	0,20	0,39
3	0,10	0,78	23	0,78	1,56
4	0,20	0,39	24	0,39	0,78

5	0,39	0,39	25	0,20	0,20
6	0,39	0,39	26	0,78	0,78
7	1,56	0,20	27	0,20	0,39
8	1,56	0,78	28	>25	0,39
9	0,20	0,39	29	0,39	0,20
10	0,39	0,78	30	0,10	0,20
11	0,10	0,39	31	0,20	0,39
12	0,10	0,10	32	0,20	0,78
13	0,20	0,10	33	0,39	0,78
14	0,39	0,39	34	0,78	0,39
15	0,20	0,39	35	0,20	1,56
16	0,39	0,39	36	0,39	0,78
17	0,78	0,20	37	0,39	1,56
18	1,56	0,78	38	0,78	1,56
19	0,78	0,39	39	3,13	3,13
20	0,78	0,20	40	0,39	0,39

TABELA 2

Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (μg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (μg/mL)	Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (μg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (μg/mL)
41	0,39	0,20	61	0,20	0,39
42	0,78	1,56	62	0,20	0,20
43	0,20	0,39	63	0,78	0,78
44	1,56	1,56	64	0,20	0,78
45	0,39	0,20	65	0,39	0,78
46	0,05	0,20	66	0,10	0,78
47	0,20	0,39	67	1,56	0,78
48	0,39	0,20	68	0,10	0,39
49	0,05	0,39	69	0,10	0,20
50	0,78	1,56	70	1,56	0,39
51	0,10	0,39	71	0,20	0,39

52	0,39	0,39	72	6,25	12,5
53	0,20	0,20	73	0,10	0,39
54	0,10	0,39	74	0,10	0,20
55	0,05	0,10	75	0,78	0,20
56	1,56	>25	76	1,56	1,56
57	0,05	0,20	77	0,20	0,39
58	0,78	0,10	78	0,78	1,56
59	0,39	0,39	79	1,56	6,25
60	0,20	1,56	80	0,20	0,78

TABELA 3

Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)	Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)
81	0,20	0,39	101	1,56	1,56
82	0,20	0,39	102	0,20	0,39
83	0,20	0,20	103	1,56	0,78
84	3,13	>25	104	0,78	0,78
85	1,56	3,13	105	0,20	0,20
86	0,05	0,20	106	0,78	0,20
87	0,20	0,78	107	0,78	0,78
88	0,20	0,20	108	1,56	3,13
89	0,39	0,20	109	0,39	0,78
90	1,56	0,39	110	0,78	0,78
91	0,20	0,10	111	0,39	0,78
92	0,39	0,39	112	0,78	0,39
93	0,20	1,56	113	0,10	0,20
94	0,78	0,39	114	6,25	6,25
95	0,39	1,56	115	0,10	0,20
96	3,13	0,78	116	0,78	0,20
97	0,39	0,20	117	1,56	0,78
98	0,39	0,39	118	0,78	3,13

99	3,13	0,78	119	0,39	0,78
100	3,13	6,25	120	0,39	0,20

TABELA 4

Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)	Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)
121	0,39	0,78	141	0,39	0,20
122	1,56	0,78	142	0,39	0,39
123	0,20	0,39	143	0,39	0,78
124	0,20	0,39	144	0,39	0,20
125	0,10	0,39	145	6,25	12,5
126	1,56	0,39	146	6,25	>25
127	0,78	1,56	147	1,56	1,56
128	0,20	0,39	148	0,20	0,20
129	0,20	0,20	149	6,25	1,56
130	1,56	0,20	150	0,39	0,78
131	0,20	0,20	151	0,78	0,39
132	3,13	3,13	152	0,78	0,39
133	0,20	0,39	153	1,56	0,39
134	0,39	0,78	154	0,78	1,56
135	0,78	0,39	155	0,10	0,10
136	0,20	0,20	156	0,20	0,20
137	0,78	1,56	157	3,13	0,78
138	0,78	0,78	158	1,56	3,13
139	1,56	>25	159	0,78	3,13
140	0,20	0,78	160	0,39	0,78

TABELA 5

Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)	Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)

161	0,30	0,39	181	1,56	0,39
162	0,78	0,39	182	>25	0,20
163	3,13	1,56	183	0,20	0,78
164	6,25	6,25	184	>25	0,39
165	0,78	1,56	185	0,78	0,78
166	0,39	0,78	186	3,13	0,78
167	1,56	0,78	187	1,57	0,78
168	0,78	0,78	188	1,56	0,78
169	0,39	0,39	189	0,05	0,20
170	0,78	0,39	190	0,78	0,78
171	0,20	0,39	191	0,20	0,39
172	6,25	12,5	192	0,39	1,56
173	1,56	0,78	191	0,78	0,78
174	6,25	1,56	194	1,56	3,13
175	0,78	1,56	195	0,39	0,78
176	0,20	0,20	196	6,25	6,25
177	0,39	0,78	197	3,13	1,56
178	0,39	0,20	198	0,78	1,56
179	0,78	0,39	199	3,13	6,25
180	0,39	1,56	200	3,13	3,13

TABELA 6

Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)	Nº do Ex.	Atividade Anti-Candida (µg/mL)	Atividade Anti-Aspergillus (µg/mL)
201	0,78	0,39	215	0,39	0,78
202	0,05	0,20	216	0,39	0,39
203	0,20	1,56	217	0,10	0,20
204	0,20	0,39	218	0,20	0,10
205	0,39	0,78	219	3,13	3,13
206	0,10	0,39	220	6,25	6,25
207	25	6,25	221	1,56	0,39

208	6,25	0,78	222	0,39	0,39
209	0,20	0,39	223	0,39	0,39
210	0,10	0,20	224	0,39	0,20
211	0,39	0,39	225	0,78	3,13
212	0,78	0,78	226	0,39	0,39
213	6,25	1,56	227	1,56	1,56
214	0,39	0,39	228	0,78	0,78

2. Modelo de infecção por *Candida* sistêmica experimental em camundongos

(1) Preparação do inoculante fúngico

Uma cultura em repouso da cepa de *C. albicans* E81022 foi realizada por 48 horas, a 30°C, em meio de ágar dextrose de sabouraud (SDA), as células fúngicas recuperadas foram suspensas em solução salina fisiológica esterilizada. Por contagem do número fúngico sobre a placa de citometria, a suspensão foi diluída para 2 x 10^7 células/mL com solução salina fisiológica esterilizada para servir o inóculo fúngico.

(2) Infecção

O inóculo fúngico foi usado nas quantidades de 0,2 mL para inocular camundongos ICR fêmeos de 4,5 a 5,5 semanas de idade na veia do rabo (4 x 10^6 células/camundongo).

(3) Tratamento

De 0,5 a 1 hora após a inoculação fúngica, 0,2 mL de solução de agente (dissolvido ou suspenso em solução salina fisiológica esterilizada contendo 6,5% de sulfóxido de dimetila e 3,5% de Tween 80) foi administrado ao estômago usando uma sonda peroral, 3 vezes a cada 4 horas. A concentração de agente era 2,5 mg/kg ou 10 mg/kg, e o número

de animais em um grupo era 5 animais.

(4) Determinação dos efeitos

O efeito protetor foi determinado por observação da vida/morte até 14 dias após a infecção e cálculo dos dias médios de sobrevivência.

Como um resultado, conforme mostrado nas Tabelas 7 e 8, os camundongos administrados com os compostos da presente invenção sobreviveram por um longo tempo, comparados ao grupo não tratado, e os compostos de acordo com a presente invenção também foram verificados demonstrarem atividade anti-*Candida in vivo*.

TABELA 7

Nos dos Ex.	Dias Médios de Sobrevivência		
	Grupo Não Administrado (controle)	2,5 mg/kg	10mg/kg
1	4,0	12,2	14,0
2	4,0	13,2	14,0
9	3,4	12,8	14,0
11	2,6	8,2	13,6
12	2,6	10,8	14,0
13	6,0	13,8	14,0
14	4,0	13,4	14,0
15	2,6	10,8	12,6
16	4,0	4,8	12,8
17	4,0	8,2	13,0
24	2,6	7,4	14,0
25	2,6	12,2	-
27	2,6	3,0	10,0
29	3,2	-	11,4
30	6,0	13,0	-
31	6,0	-	13,0
32	6,0	10,2	12,2

33	6,0	2,4	8,4
36	6,0	9,4	14,0
37	6,0	5,4	14,0
38	6,0	4,8	10,0
40	4,0	11,6	14,0
41	4,0	11,4	11,8

TABELA 8

Nos dos Ex.	Dias Médios de Sobrevivência		
	Grupo Não Administrado (controle)	2,5 mg/kg	10mg/kg
43	3,2	10,6	14,0
45	3,2	10,6	10,8
51	4,0	13,5	14,0
52	4,0	10,6	13,4
54	2,8	13,0	13,6
55	2,8	13,8	14,0
58	2,8	3,8	12,0
62	1,4	10,2	-
73	2,2	4,4	12,6
102	3,2	13,2	13,0
104	3,2	8,2	13,2
105	3,2	5,4	12,8
109	2,8	11,0	11,8
110	2,8	12,0	-
111	2,8	13,6	-
112	4,0	-	12,2
113	2,8	13,0	14,0
115	2,8	10,8	13,2
116	2,8	4,6	12,6
120	2,8	3,2	13,4
131	1,4	12,6	12,8
133	2,2	7,0	13,4
135	2,2	11,0	13,4
151	2,4	7,0	14,0
155	2,4	10,4	13,0
166	2,8	3,4	12,4

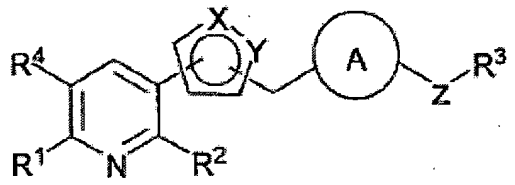
171	2,8	8,4	12,6
176	4,2	12,6	13,4
192	1,0	3,2	9,4
202	1,0	2,4	10,0

Aplicabilidade Industrial

De acordo com a presente invenção, o composto (I) da presente invenção, ou um sal dele, 1) atua contra o início, o desenvolvimento e a persistência de infecções por inibição da biossíntese do GPI fúngico, desse modo inibindo a expressão das proteínas das paredes celulares e bloqueando a estrutura da parede celular, ao mesmo tempo impedindo que o fungo se una às células de modo que o patógeno não possa tornar-se patogênico, e 2) é superior em termos de propriedades físicas, segurança e estabilidade metabólica, e é extremamente útil como um agente preventivo ou terapêutico para infecções fúngicas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula (I) a seguir, ou um seu sal:



(I)

onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, R^{11}-NH- (onde R^{11} representa um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}, ou um grupo alcoxicarbonila de C_{1-6} alquila de C_{1-6}), R^{12}-(CO)-NH- (onde R^{12} representa um grupo alquila de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}), um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo hidróxi alquila de C_{1-6}, um grupo ciano alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6};

R^2 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo amino ou um grupo di alquilamino de C_{1-6};

um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio;

o anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno que pode ter 1 ou 2 átomos de halogênio, ou 1 ou 2 grupos alquila de C_{1-6};

Z representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo etileno, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2S-$, ou $-SCH_2-$;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{6-10}, um grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos, ou um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de substituinte α; e

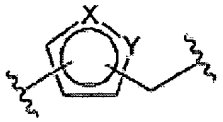
[grupo substituinte α]

o grupo substituinte α representa o grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6}, um grupo alcoxicarbonila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo alquenila de C_{2-6} e um grupo alquinila de C_{2-6}

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

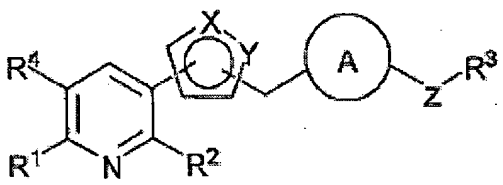
excluindo os compostos onde todos de R^1, R^2, e R^4 representam o átomo de hidrogênio ao mesmo tempo quando Z representar a ligação simples ou R^3 representar o átomo de hidrogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):



(II)

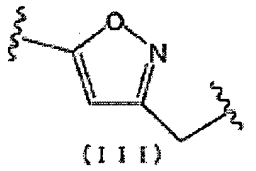
no composto representado pela fórmula (I):

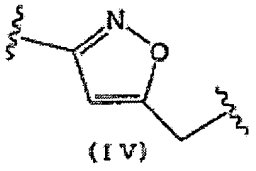


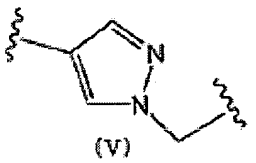
(I)

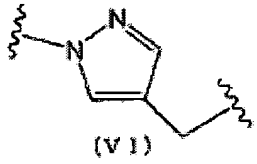
é uma estrutura parcial selecionada a partir do

grupo que consiste em:


(III),


(IV),


(V)

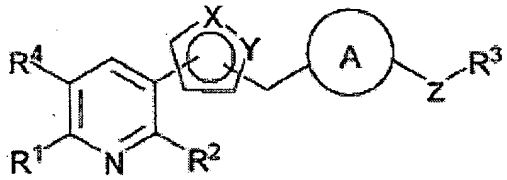

(VI).

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um de X e Y é um átomo de nitrogênio e o outro é um átomo de oxigênio.

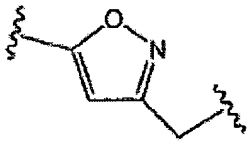
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):


(II)

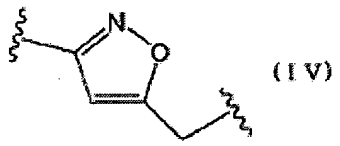
no composto representado pela fórmula (I):


(I)

é uma estrutura parcial representada pela fórmula (III) a seguir:


(III)

ou uma estrutura parcial representada pela fórmula (IV) a seguir:



(IV)

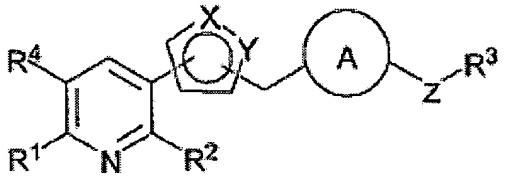
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X e Y são ambos átomos de nitrogênio.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma estrutura parcial representada pela fórmula (II):



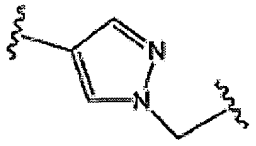
(II)

no composto representado pela fórmula (I):



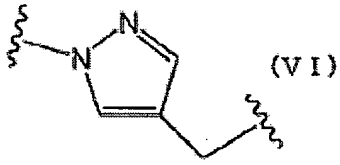
(I)

é uma estrutura parcial representada pela fórmula (V) a seguir:



(V)

ou uma estrutura parcial representada pela fórmula (VI) a seguir:



(VI)

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 representa um grupo amino.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 representa um grupo amino e R^2 representa um átomo de hidrogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel A representa um anel de piridina, um anel de benzeno, um anel de furano, um anel de tiofeno ou um anel de pirrol.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, ou um seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel A representa um anel de piridina ou um anel de benzeno.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou o seu sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z representa um átomo de oxigênio, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$.

13. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou o seu sal.

14. Medicamento, **CARACTERIZADO** por compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou o seu sal.

15. Agente antifúngico, **CARACTERIZADO** por compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou o seu sal, como um ingrediente

ativo.

16. Método para prevenir e/ou tratar uma infecção fúngica, **CARACTERIZADO** por compreender a administração de uma dose farmacologicamente efetiva do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou do seu sal.

17. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou do seu sal, **CARACTERIZADO** por ser para a manufatura de um agente antifúngico.

18. Composto e um seu sal farmaceuticamente aceitável, **CARACTERIZADOS** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina;

3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(5-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina;

3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(6-fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(5-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-cloro-piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(6-fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-fenilaminometil-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;

3-(3-(4-(4-metil-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2, 6-diamina;

3-(3-(6-fenoximetil-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(4-(6-flúor-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

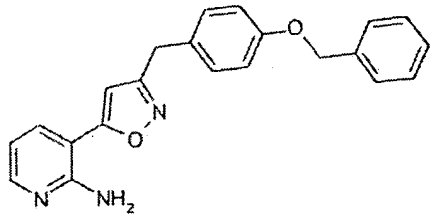
3-(3-(1-benzil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-(3-flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina;

3-(3-(6-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina; e

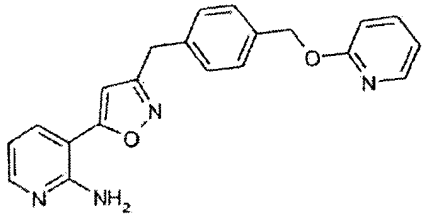
5-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina.

19. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(4-benziloxi-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina representada por:



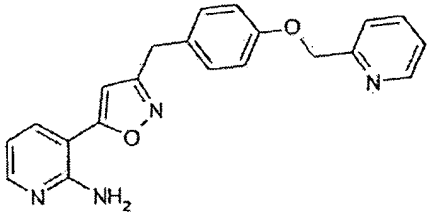
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

20. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina representada por:



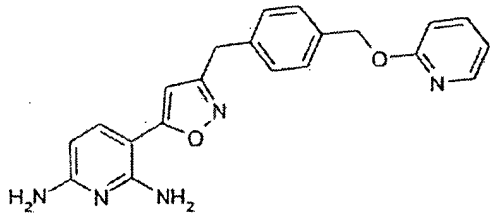
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

21. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(4-(piridin-2-ilmetóxi)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina representada por:



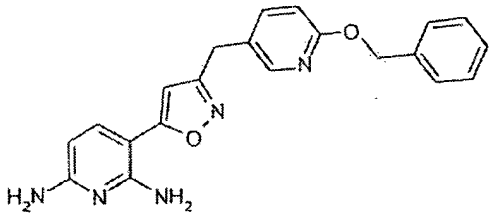
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

22. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-benzil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina representada por:



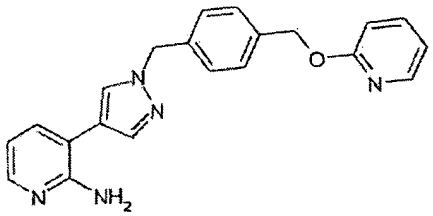
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

23. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(6-benziloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina representada por:



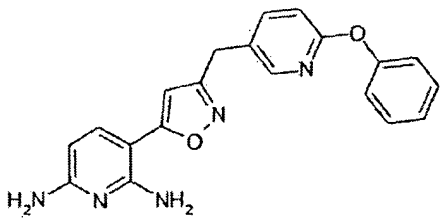
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

24. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-benzil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina representada por:



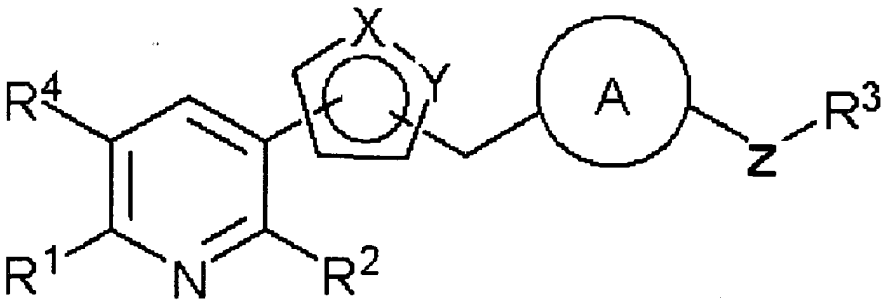
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25. Composto, **CARACTERIZADO** por ser a 3-(3-(6-fenóxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina representada por:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

PJ06 L7880-Y



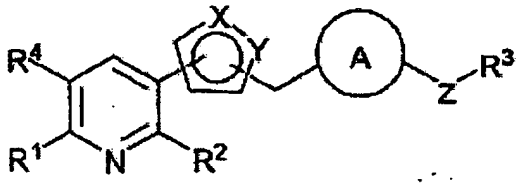
(I)

PI0617480-4

RESUMO

"DERIVADOS DE PIRIDINA SUBSTITUÍDOS HETEROCÍCLICOS E AGENTE ANTIFÚNGICO QUE OS CONTÉM"

Um objetivo da presente invenção é proporcionar um agente antifúngico que tenha excelentes efeitos antifúngicos e seja superior em termos de suas propriedades físicas, segurança e estabilidade metabólica. De acordo com a presente invenção, divulga-se um composto representado pela fórmula (I) a seguir, ou um seu sal:



(I)

onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo alcóxi de C_{1-6} ou um grupo alcóxi de C_{1-6} alquila de C_{1-6}; R^2 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo amino ou um grupo di alquilamino de C_{1-6}; um de X e Y é um átomo de nitrogênio, enquanto o outro é um átomo de nitrogênio ou um átomo de oxigênio; o anel A representa um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos ou um anel de benzeno que pode ter um átomo de halogênio, ou 1 ou 2 grupos alquila de C_{1-6}; Z representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo etileno, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2S-$, ou $-SCH_2-$; R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila de C_{1-6}, um grupo cicloalquila de C_{3-8}, um grupo arila de C_{6-10}, um grupo heteroarila de 5 ou 6 elementos, ou um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6

elementos, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes; e R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.