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

(11) BR 112015021982-9 B1

(22) Data do Depósito: 10/03/2014

(45) Data de Concessão: 13/12/2022

(54) Título: COMPOSTOS E SEUS USOS PARA A MODULAÇÃO DE HEMOGLOBINA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/437; A61P 7/00.

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2013 US 13/815,770; 18/11/2013 US 61/905,802; 18/11/2013 US 61/905,803.

(73) Titular(es): GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): ZHE LI; QING XU; BRIAN W. METCALF; STEPHEN L. GWALTNEY II; JASON R. HARRIS; CALVIN W. YEE.

(86) Pedido PCT: PCT US2014022789 de 10/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/150276 de 25/09/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/09/2015

(57) Resumo: COMPOSTOS E SEUS USOS PARA A MODULAÇÃO DE HEMOGLOBINA São proporcionados aqui compostos e composições farmacêuticas adequados como moduladores de hemoglobina, métodos e intermediários para a sua preparação, e métodos para o seu uso no tratamento de distúrbios mediados por hemoglobina e distúrbios que irão beneficiar de oxigenação tecidual e/ou celular.

“COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, RESPECTIVOS USOS E COMPOSIÇÃO”

RELATÓRIO DESCRITIVO

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

[0001] Esta invenção proporciona compostos e composições farmacêuticas adequados como moduladores alostéricos de hemoglobina, métodos e intermediários para a sua preparação, e métodos para o seu uso no tratamento de distúrbios mediados por hemoglobina e distúrbios que irão beneficiar de oxigenação tecidual e/ou celular.

ESTADO DA TÉCNICA

[0002] A doença de células falciformes é um distúrbio dos eritrócitos, que se encontra particularmente entre descendentes africanos e mediterrânicos. A base da doença de células falciformes se encontra em hemoglobina falciforme (HbS), que contém uma mutação pontual relativamente à sequência peptídica prevalecente da hemoglobina (Hb).

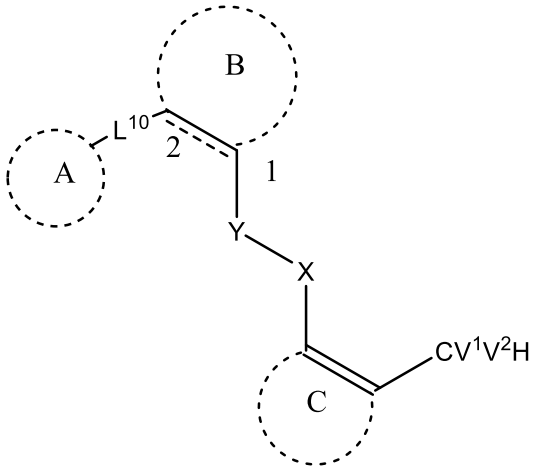
[0003] A hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxigênio dos pulmões para vários tecidos e órgãos em todo o corpo. A hemoglobina se liga e libera oxigênio através de alterações conformacionais. A hemoglobina falciforme (HbS) contém uma mutação pontual pela qual ácido glutâmico é substituído por valina, permitindo que a HbS se torne suscetível a polimerização, dotando os eritrócitos contendo HbS de sua forma falciforme característica. As células falciformes também são mais rígidas do que eritrócitos normais, e sua falta de flexibilidade pode conduzir a bloqueio de vasos sanguíneos. U.S. 7,160,910 divulga compostos que são moduladores alostéricos de hemoglobina. No entanto, são necessários agentes terapêuticos adicionais que possam tratar

distúrbios que são mediados por Hb ou por Hb anormal, como HbS.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] Esta invenção refere-se genericamente a compostos e composições farmacêuticas adequados como moduladores alostéricos de hemoglobina. Em alguns aspectos, esta invenção refere-se a métodos para tratar distúrbios mediados por hemoglobina e distúrbios que irão beneficiar de oxigenação tecidual e/ou celular.

[0005] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (I):



(I)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

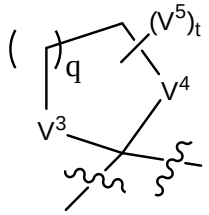
L^{10} é metileno opcionalmente substituído ou, preferencialmente, uma ligação;

 é uma ligação simples ou dupla;

cada X e Y é independentemente $(CR^{20}R^{21})_e$, O, S, SO, SO_2,

ou NR^{20}; e é 1 até 4, preferencialmente 1; cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituído com 1-3 halo, OH, ou C_1-C_6 alcoxi, ou $CR^{20}R^{21}$ é C=O, desde que, se um de X e Y for O, S, SO, SO_2, então o outro não é CO, e X e Y não são ambos heteroátomos ou respectivas formas oxidadas;

V^1 e V^2 independentemente são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com 1-3 grupos OH, ou V^5 é CO_2R^{60}, em que cada R^{60} independentemente é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; e

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

desde que os compostos proporcionados aqui excluam os

divulgados nos pedidos de patentes U.S. nos. 13/730,730 e 13/730,674; e

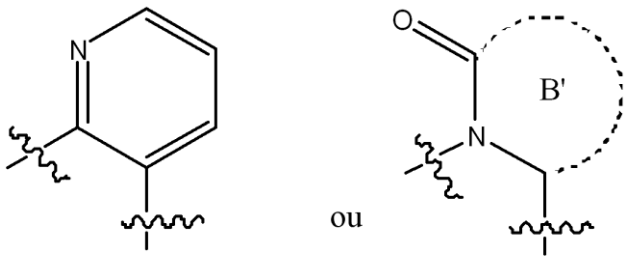
desde que os compostos proporcionados aqui excluam os da Tabela 1 aqui embaixo;

e A, B, e C são definidos do modo seguinte.

[0006] Em um caso,

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila e/ou C_1-C_6 alcoxi;

o anel B é:



em que o anel B' incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4:

halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$, e NR^5R^6,

R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$;

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

com a condição de que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0007] Em outro caso:

o anel A é C_6-C_{10} arila, um C_3-C_8 cicloalquila, um heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila;

o anel B é um heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila e/ou –CO-C_1-C_6 alquila,

 é uma ligação simples ou dupla;

o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído, preferencialmente com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$, e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi e/ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; e

R^1 é hidrogênio ou uma fração de pró-fármaco;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente

substituído;

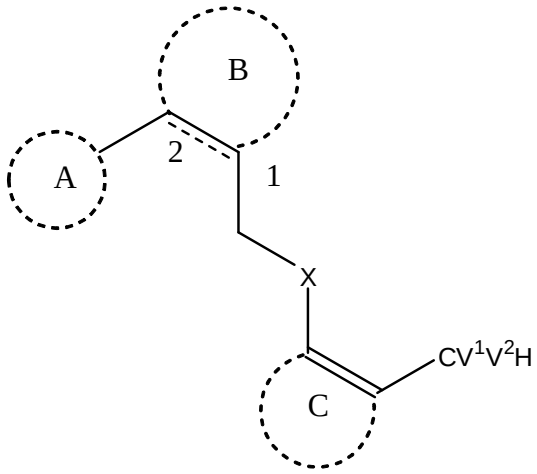
então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0008] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (X-I):

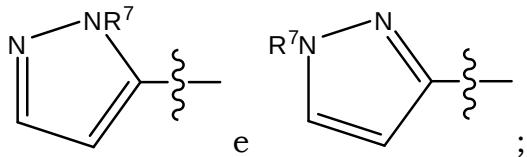


(X-I)

um respectivo N-óxido, ou um respectivo tautômero de cada, ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um dos precedentes, em que

o anel A é fenila opcionalmente substituído com 1-3 halo e/ou C_1-C_6 alcoxi, ou é um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo

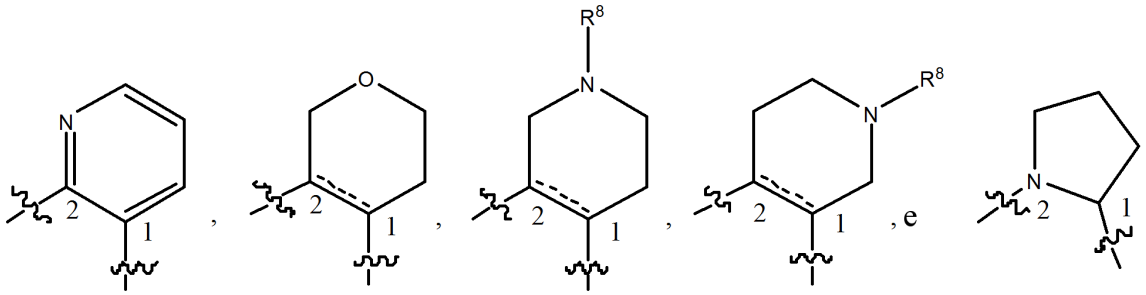
consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, opcionalmente substituído, ou é


e

;

em que R^7 é C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído com 3-5 grupos fluor, ou é C_3-C_6 cicloalquila;

o anel B é selecionado do grupo consistindo de


;

em que R^8 é C_1-C_6 alquila, –CO-C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco e em que o anel piridila está opcionalmente substituído com um halo ou um grupo $NR^{25}(CH_2)_2N(R^{25})_2$ em que cada R^{25} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

X é O, S, SO, ou SO_2;

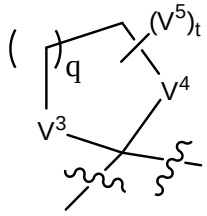
 é uma ligação simples ou dupla;

o anel C é fenila ou um heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$ e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi e/ou heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel,

em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; e

cada R^1 é hidrogênio ou uma fração de pró-fármaco R;

V^1 e V^2 independentemente são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

em que R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

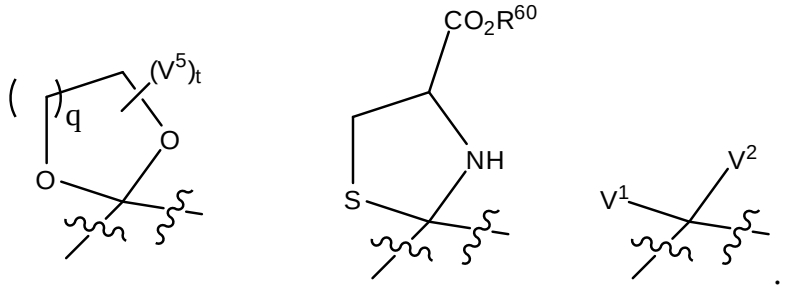
e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído;

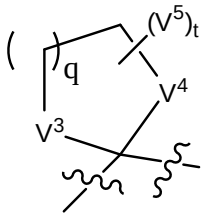
desde que os compostos proporcionados aqui excluam os divulgados nos pedidos de patentes U.S. nos. 13/730,730 e 13/730,674; e

desde que, os compostos proporcionados aqui excluam os da Tabela 1 aqui embaixo.

[0009] Preferencialmente, V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:

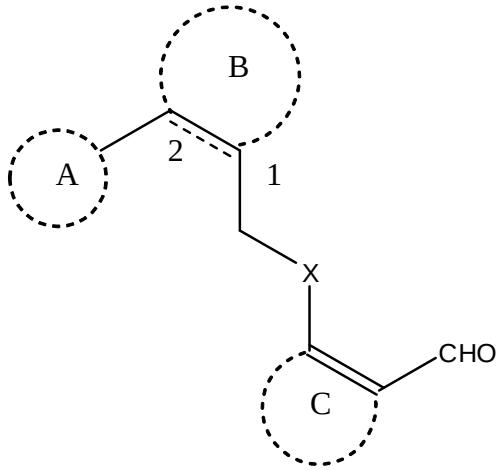


[0010] Em algumas modalidades, V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, e em que as variáveis restantes são definidas aqui.

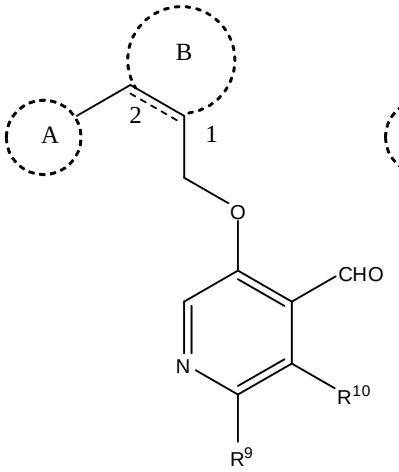
[0011] Em certas modalidades, é proporcionado um composto da fórmula (II):

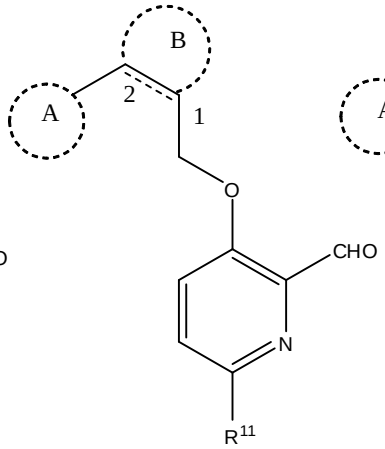


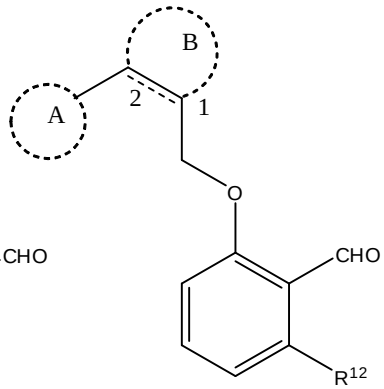
(II)

em que as variáveis restantes são definidas aqui.

[0012] Em certas modalidades, é proporcionado um composto selecionado das fórmulas (IIA), (IIB) e (IIC):







IIA IIB IIC

em que

R^9 é hidrogênio, $-OR^1$, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente substituído com 1-3 C_1-C_6 alcoxi ou heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel selecionados de N, O, S ou respectivas formas oxidadas;

R^{10} é hidrogênio, hidroxi, halo ou C_1-C_6 alcoxi;

R^{11} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

R^{12} é $-OR^1$;

em que R^1 é hidrogênio ou a fração de pró-fármaco R.

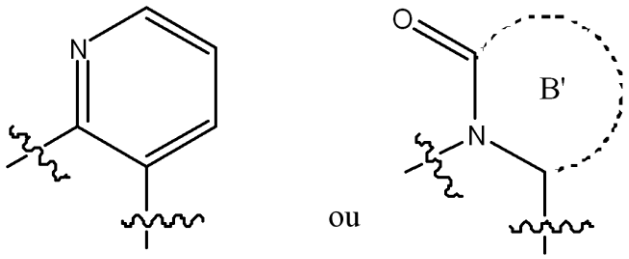
[0013] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (I):

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

L^{10} é metileno opcionalmente substituído ou, preferencialmente, uma ligação;

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila e/ou C_1-C_6 alcoxi;

o anel B é:



em que o anel B′ incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

cada X e Y é independentemente $(CR^{20}R^{21})_e$, O, S, SO, SO_2, ou NR^{20}; e é 1 até 4, preferencialmente 1; cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituído com 1-3 halo, OH, ou C_1-C_6 alcoxi, ou $CR^{20}R^{21}$ é C=O, desde que, se um de X e Y for O, S, SO, SO_2, então o outro não é CO, e X e Y não são ambos heteroátomos ou respectivas formas oxidadas;

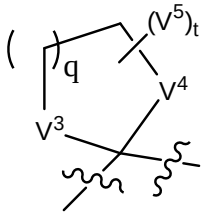
o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, $-OR^1$, C_1-C_6 alquila, $-COOR^5$, NR^5R^6,

R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$;

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com 1-3 grupos OH, ou V^5 é CO_2R^{60}, em que cada R^{60} independentemente é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo

consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; e

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

com a condição de que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0014] Em aspectos adicionais da invenção, é proporcionada uma composição compreendendo qualquer um dos compostos descritos aqui, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0015] Ainda em outros aspectos da invenção, é proporcionado um método para aumentar a afinidade para oxigênio de hemoglobina S em um sujeito, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

[0016] Em aspectos adicionais da invenção, é proporcionado

um método para tratar deficiência de oxigênio associada a anemia de células falciformes, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0017] Deve ser notado que, como usado aqui e nas reivindicações adjuntas, as formas singulares "um", "uma" e "o", "a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto claramente imponha o contrário. Assim, por exemplo, referência a “um solvente” inclui uma pluralidade de tais solventes.

[0018] Como usado aqui, é pretendido que o termo “compreendendo” ou “compreende” signifique que as composições e métodos incluem os elementos apresentados, mas não excluindo outros. “Consistindo essencialmente de”, quando usado para definir composições e métodos, significa excluir outros elementos de qualquer importância essencial para a combinação para o propósito apresentado. Assim, uma composição ou processo consistindo essencialmente dos elementos como definido aqui não exclui outros materiais ou etapas que não afetem materialmente a(s) característica(s) básica(s) e nova(s) da invenção reivindicada. “Consistindo de” significa excluir mais do que elementos traço de outros ingredientes e etapas de métodos substanciais. Modalidades definidas por cada um destes termos de transição pertencem ao escopo desta invenção.

[0019] A menos que indicado em contrário, todos os números expressando quantidades de ingredientes, condições reacionais, e assim por diante usados na especificação e reivindicações devem ser entendidos como estando modificados em todos os casos pelo termo “cerca de.” Em

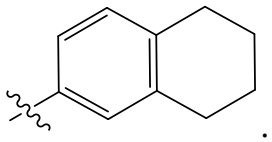
conformidade, a menos que indicado em contrário, os parâmetros numéricos apresentados na seguinte especificação e reivindicações adjuntas são aproximações. Cada parâmetro numérico deve ser pelo menos considerado à luz do número de dígitos significativos relatados e aplicando técnicas comuns de arredondamento. O termo “cerca de”, quando usado antes de uma designação numérica, por exemplo, temperatura, tempo, quantidade, e concentração, incluindo intervalo, indica aproximações que podem variar por (+) ou (-) 10 %, 5 % ou 1 %.

[0020] Como usado aqui, C_m-C_n, como C_1-C_{12}, C_1-C_8, ou C_1-C_6, quando usado antes de um grupo, refere-se a esse grupo contendo m até n átomos de carbono.

[0021] O termo “alcoxi” refere-se a –O-alquila.

[0022] O termo “alquila” refere-se a grupos hidrocarbila alifáticos saturados monovalentes tendo desde 1 até 12 átomos de carbono (isto é, C_1-C_{12} alquila) ou 1 até 8 átomos de carbono (isto é, C_1-C_8 alquila), ou 1 até 4 átomos de carbono. Este termo inclui, a título de exemplo, grupos hidrocarbila lineares e ramificados, como metila (CH_3-), etila (CH_3CH_2-), *n*-propila ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropila ($(CH_3)_2CH$-), *n*-butila ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutila ($(CH_3)_2CHCH_2$-), *sec*-butila ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-), *t*-butila ($(CH_3)_3C$-), *n*-pentila ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-), e neopentila ($(CH_3)_3CCH_2$-).

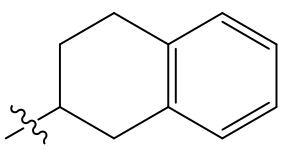
[0023] O termo “arila” refere-se a um anel mono- ou bicíclico monovalente aromático tendo 6-10 átomos de carbono de anel. Exemplos de arila incluem fenila e naftila. O anel condensado pode ou não ser aromático, desde que o ponto de ligação seja em um átomo de carbono aromático. Por exemplo, e sem limitação, o seguinte é um grupo arila:



[0024] O termo “éster -CO_2H” refere-se a um éster formado entre o grupo –CO_2H e um álcool, preferencialmente um álcool alifático. Um exemplo preferencial inclui –CO_2R^E, em que R^E é um grupo alquila ou arila opcionalmente substituído com um grupo amino.

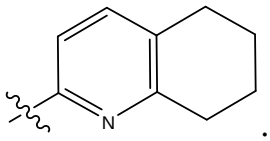
[0025] O termo “fração quiral” refere-se a uma fração que é quiral. Tal fração pode possuir um ou mais centros assimétricos. Preferencialmente, a fração quiral é enantiomericamente enriquecida, e mais preferencialmente é um único enantiômero. Exemplos não limitativos de frações quirais incluem ácidos carboxílicos quirais, aminas quirais, aminoácidos quirais, como os aminoácidos de ocorrência natural, álcoois quirais incluindo esteroides quirais, e similares.

[0026] O termo “cicloalquila” refere-se a um anel hidrocarbila mono-, bi-, ou tricíclico monovalente, preferencialmente saturado, tendo 3-12 átomos de carbono de anel. Não obstante cicloalquila se referir preferencialmente a anéis hidrocarbila saturados, como usado aqui, também inclui anéis contendo 1-2 ligações duplas carbono-carbono. Exemplos não limitativos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, adamentila e similares. Os anéis condensados podem ou não ser anéis hidrocarbila não aromáticos desde que o ponto de ligação seja em um átomo de carbono de cicloalquila. Por exemplo, e sem limitação, o seguinte é um grupo cicloalquila:



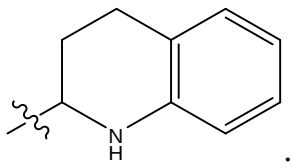
[0027] O termo “halo” refere-se a F, Cl, Br, e/ou I.

[0028] O termo “heteroarila” refere-se a um anel aromático monovalente mono-, bi-, ou tricíclico tendo 2-16 átomos de carbono de anel e 1-8 heteroátomos de anel selecionados preferencialmente de N, O, S, e P e formas oxidadas de N, S, e P, desde que o anel contenha pelo menos 5 átomos de anel. Exemplos não limitativos de heteroarila incluem furano, imidazol, oxadiazol, oxazol, piridina, quinolina, e similares. Os anéis condensados podem ou não ser um anel aromático contendo heteroátomo desde que o ponto de ligação seja um átomo de heteroarila. Por exemplo, e sem limitação, o seguinte é um grupo heteroarila:



.

[0029] O termo “heterociclila” ou heterociclo refere-se a um anel não aromático, mono-, bi-, ou tricíclico contendo 2-12 átomos de carbono de anel e 1-8 heteroátomos de anel selecionados preferencialmente de N, O, S, e P e formas oxidadas de N, S, e P, desde que o anel contenha pelo menos 3 átomos de anel. Não obstante heterociclila se referir preferencialmente a sistemas de anéis saturados, também inclui sistemas de anéis contendo 1-3 ligações duplas, desde que o anel não seja aromático. Exemplos não limitativos de heterociclila incluem azalactonas, oxazolina, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetrahidrofuranila, e tetrahidropiranila. Os anéis condensados podem ou não conter um anel não aromático contendo heteroátomo desde que o ponto de ligação seja um grupo heterociclila. Por exemplo, e sem limitação, o seguinte é um grupo heterociclila:



.

[0030] O termo “hidrólise” refere-se à quebra de uma fração

R^H–O-CO-, R^H-O-CS-, ou R^H–O-SO_2- em um R^H–OH, preferencialmente por adição de água através da ligação quebrada. Uma hidrólise é realizada usando vários métodos bem conhecidos do técnico experimentado, cujos exemplos não limitativos incluem hidrólise acídica e básica.

[0031] O termo “oxo” refere-se a um grupo C=O, e a uma substituição de 2 átomos de hidrogênio geminais com um grupo C=O.

[0032] O termo “opcionalmente substituído”, a menos que definido de outro modo, refere-se a um grupo substituído ou não substituído. O grupo pode estar substituído com um ou mais substituintes, como, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes. Preferencialmente, os substituintes são selecionados do grupo consistindo de oxo, halo, -CN, NO_2, -N_2+, -CO_2R^{100}, -OR^{100}, -SR^{100}, -SOR^{100}, -SO_2R^{100}, -$NR^{101}R^{102}$, -$CONR^{101}R^{102}$, -$SO_2NR^{101}R^{102}$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcoxi, -CR^{100}=C(R^{100})$_2$, -CCR^{100}, C_3-C_{10} cicloalquila, C_3-C_{10} heterociclila, C_6-C_{12} arila e C_2-C_{12} heteroarila, em que cada R^{100} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; C_3-C_{12} cicloalquila; C_3-C_{10} heterociclila; C_6-C_{12} arila; ou C_2-C_{12} heteroarila; em que cada alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-3 halo, 1-3 C_1-C_6 alquila, 1-3 C_1-C_6 haloalquila ou 1-3 grupos C_1-C_6 alcoxi. Preferencialmente, os substituintes são selecionados do grupo consistindo de cloro, fluor, -OCH_3, metila, etila, *iso*-propila, ciclopropila, vinila, etinila, -CO_2H, -CO_2CH_3, -OCF_3, -CF_3 e -$OCHF_2$.

[0033] R^{101} e R^{102}, independentemente, são hidrogênio; C_1-C_8 alquila, opcionalmente substituído com -CO_2H ou um respectivo éster, C_1-C_6 alcoxi, oxo, -CR^{103}=C(R^{103})$_2$, -CCR, C_3-C_{10} cicloalquila, C_3-C_{10} heterociclila, C_6-C_{12} arila, ou C_2-C_{12} heteroarila, em que cada R^{103} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; C_3-C_{12} cicloalquila; C_3-C_{10} heterociclila; C_6-C_{12} arila; ou C_2-C_{12} heteroarila; em que cada cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila está opcionalmente

substituído com 1-3 grupos alquila ou 1-3 grupos halo, ou R^{101} e R^{102}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo de 5-7 membros.

[0034] O termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se a seguro e não tóxico para administração *in vivo*, preferencialmente humana.

[0035] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a um sal que é farmaceuticamente aceitável.

[0036] O termo “sal” refere-se a um composto iônico formado entre um ácido e uma base. Quando o composto proporcionado aqui contém uma funcionalidade acídica, tais sais incluem, sem limitação, sais de metais alcalinos, metais alcalinoterrosos, e amônio. Como usado aqui, sais de amônio incluem sais contendo bases nitrogenadas protonadas e bases nitrogenadas alquiladas. Cátions exemplares, e não limitativos úteis em sais farmaceuticamente aceitáveis incluem cátions Na, K, Rb, Cs, NH_4, Ca, Ba, imidazólio, e amônio baseados em aminoácidos de ocorrência natural. Quando os compostos usados aqui contêm uma funcionalidade básica, tais sais incluem, sem limitação, sais de ácidos orgânicos, como ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos, e ácidos minerais, como haletos de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e similares. Ânions exemplares e não limitativos úteis em sais farmaceuticamente aceitáveis incluem oxalato, maleato, acetato, propionato, succinato, tartarato, cloreto, sulfato, bisalfato, fosfato mono-, di-, e tribásico, mesilato, tosilato e similares.

[0037] Os termos “tratar”, “tratando” ou “tratamento”, como usados aqui, incluem aliviar, mitigar ou melhorar uma doença ou estado clínico ou um ou mais sintomas do mesmo, prevenir sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes dos sintomas, inibir a doença ou estado clínico, por exemplo, travar ou suprimir o

desenvolvimento da doença ou estado clínico, acalmar a doença ou estado clínico, causar regressão da doença ou estado clínico, atenuar um estado clínico causado pela doença ou estado clínico, ou suprimir os sintomas da doença ou estado clínico, e é pretendido que incluam profilaxia. Os termos também incluem atenuar a doença ou estados clínicos, por exemplo, causando a regressão de sintomas clínicos. Os termos incluem adicionalmente alcançar um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Por benefício terapêutico pretende-se significar erradicação ou melhoria do distúrbio subjacente sendo tratado. Além disso, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação ou melhoria de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente, de modo que uma melhoria é observada no indivíduo, não obstante o indivíduo ainda estar afetado com o distúrbio subjacente. Para benefício profilático, as composições são administradas a um indivíduo em risco de desenvolver uma doença particular, ou a um indivíduo relatando um ou mais dos sintomas fisiológicos de uma doença, mesmo que ainda não tenha sido feito um diagnóstico desta doença.

[0038] Os termos “prevenindo” ou “prevenção” referem-se a uma redução do risco de contrair uma doença ou distúrbio (isto é, fazendo com que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva em um sujeito que pode estar exposto ou predisposto à doença, mas que ainda não sente nem exibe sintomas da doença). Os termos incluem adicionalmente fazer com que os sintomas clínicos não se desenvolvam, por exemplo, em um sujeito em risco de sofrer de tal doença ou distúrbio, desse modo afastando substancialmente o surgimento da doença ou distúrbio.

[0039] O termo “quantidade eficaz” refere-se a uma quantidade que é eficaz para o tratamento de um estado clínico ou distúrbio por uma administração intranasal de um composto ou composição descrito aqui. Em algumas modalidades, uma quantidade

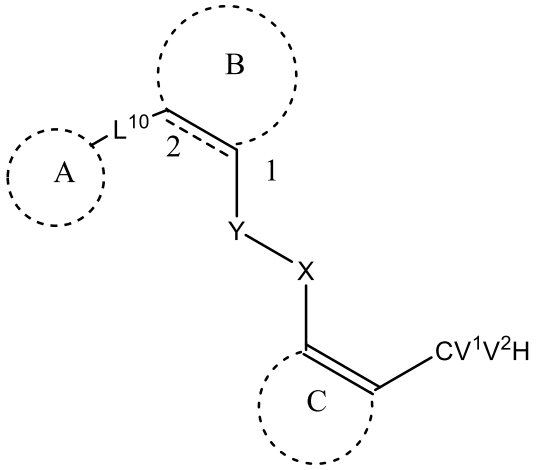
eficaz de qualquer uma das composições ou formas galênicas descritas aqui é a quantidade usada para tratar um distúrbio mediado por hemoglobina ou um distúrbio que irá beneficiar de oxigenação tecidual e/ou celular de qualquer uma das composições ou formas galênicas descritas aqui em um sujeito necessitado.

[0040] O termo “transportador”, como usado aqui, refere-se a compostos químicos ou agentes relativamente não tóxicos que facilitam a incorporação de um composto em células, por exemplo, eritrócitos ou tecidos.

[0041] Como usado aqui, um “pró-fármaco” é um composto que, após a administração, é metabolizado ou convertido de outro modo em uma forma ativa ou mais ativa no que se refere a pelo menos uma propriedade. Para produzir um pró-fármaco, um composto farmaceuticamente ativo pode ser quimicamente modificado de modo a torná-lo menos ativo ou inativo, mas a modificação química é tal que uma forma ativa do composto é gerada por processos metabólicos ou outros processos biológicos. Um pró-fármaco pode ter, relativamente ao fármaco, estabilidade metabólica ou características de transporte alteradas, menos efeitos secundários ou menor toxicidade. Por exemplo, ver a referência Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nova Iorque, páginas 388-392. Pró-fármacos também podem ser preparados usando compostos que não são fármacos.

Compostos

[0042] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (I):



(I)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

L^{10} é metileno opcionalmente substituído ou, preferencialmente, uma ligação;

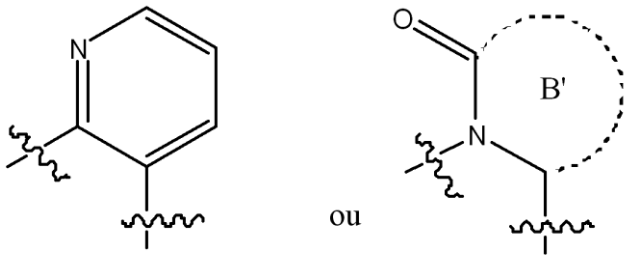
o anel A é C_6-C_{10} arila, um C_3-C_8 cicloalquila, um heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila; ou

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila e/ou C_1-C_6 alcoxi;

o anel B é um heteroarila de 5-10 membros ou um

heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila e/ou –CO-C_1-C_6 alquila, ou

o anel B é:



em que o anel B′ incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

 é uma ligação simples ou dupla;

cada X e Y é independentemente $(CR^{20}R^{21})_e$, O, S, SO, SO_2, ou NR^{20}; e é 1 até 4, preferencialmente 1; cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituído com 1-3 halo, OH, ou C_1-C_6 alcoxi, ou $CR^{20}R^{21}$ é C=O, desde que, se um de X e Y for O, S, SO, SO_2, então o outro não é CO, e X e Y não são ambos heteroátomos ou respectivas formas oxidadas;

o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-

C_6 alquila, -$COOR^1$, e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi, e/ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; ou

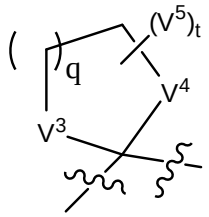
o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$, NR^5R^6,

R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$;

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com 1-3 grupos OH, ou V^5 é CO_2R^{60}, em que cada R^{60} independentemente é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; e

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

com a condição de que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

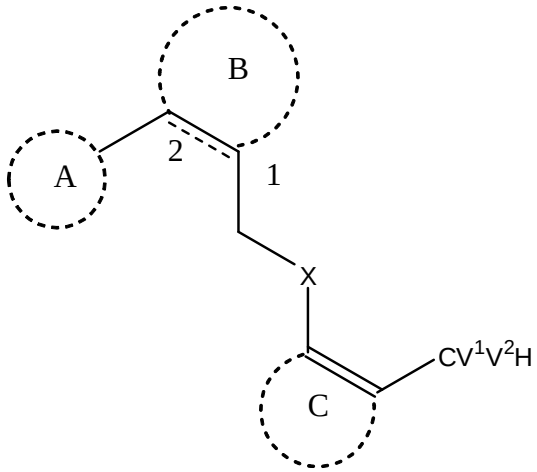
então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0043] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (X-I):



(X-I)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

o anel A é C_6-C_{10} arila, um C_3-C_8 cicloalquila, um heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila;

o anel B é um heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está

opcionalmente substituído com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila e/ou –CO-C_1-C_6 alquila,

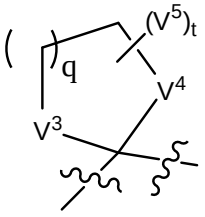
 é uma ligação simples ou dupla;

X é O, S, SO, ou SO_2;

o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$, e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi e/ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; e

R^1 é hidrogênio ou uma fração de pró-fármaco;

V^1 e V^2 independentemente são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou

$NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

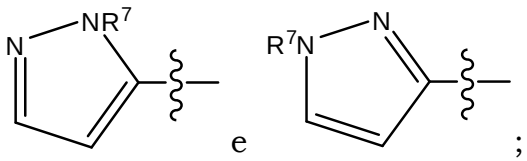
então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0044] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (X-I):

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

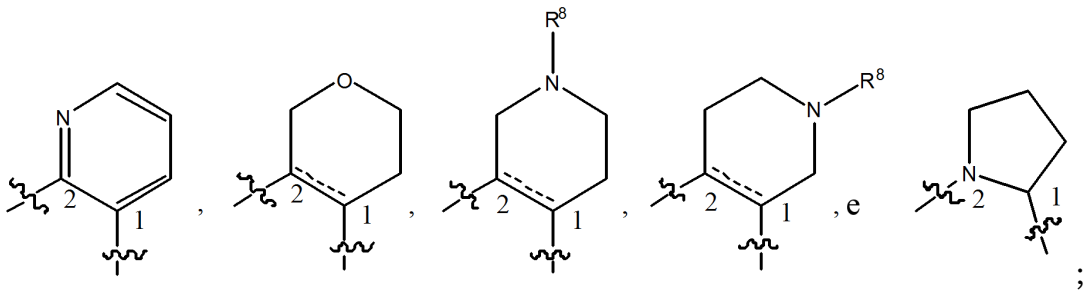
o anel A é fenila opcionalmente substituído com 1-3 halo e/ou C_1-C_6 alcoxi, ou é um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5

heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, opcionalmente substituído, ou é



em que R^7 é C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído com 3-5 grupos fluor, ou é C_3-C_6 cicloalquila;

o anel B é selecionado do grupo consistindo de



em que R^8 é C_1-C_6 alquila, –CO-C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco;

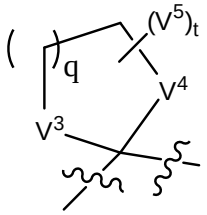
X é O, S, SO, ou SO_2;

 é uma ligação simples ou dupla;

o anel C é fenila ou um heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^1$ e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi e/ou heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; e

cada R^1 é hidrogênio ou uma fração de pró-fármaco R;

V^1 e V^2 independentemente são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

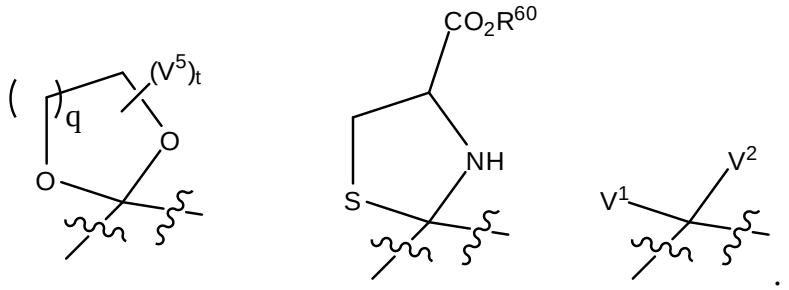
então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

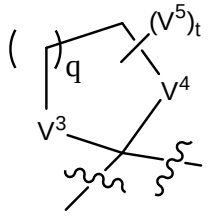
e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0045] Preferencialmente, V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



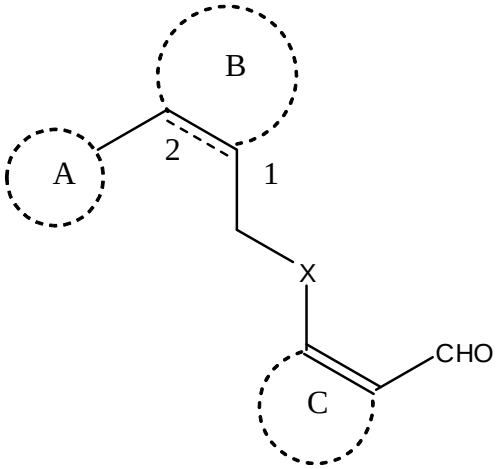
[0046] Em algumas modalidades, V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, e em que as variáveis restantes são definidas aqui.

[0047] Em certas modalidades, é proporcionado um

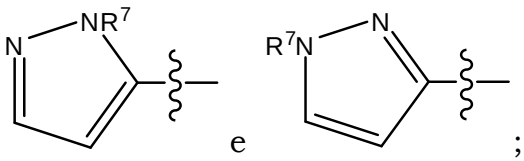
composto da fórmula (III):



(III)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

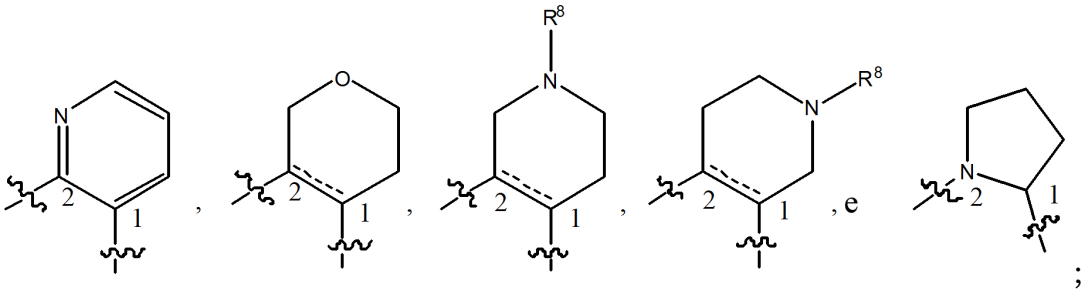
o anel A é fenila opcionalmente substituído com 1-3 halo e/ou C_1-C_6 alcoxi, ou é um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, opcionalmente substituído, ou é



e ;

em que R^7 é C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído com 3-5 grupos fluor, ou é C_3-C_6 cicloalquila;

o anel B é selecionado do grupo consistindo de



em que R^8 é C_1-C_6 alquila, –CO-C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco;

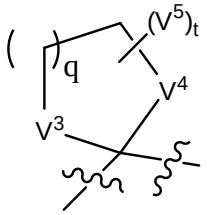
X é O, S, SO, ou SO_2;

 é uma ligação simples ou dupla;

o anel C é fenila ou um heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila -$COOR^1$ e/ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi e/ou heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S; e

cada R^1 é hidrogênio ou uma fração de pró-fármaco R;

V^1 e V^2 independentemente são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde

que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60}, independentemente, é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

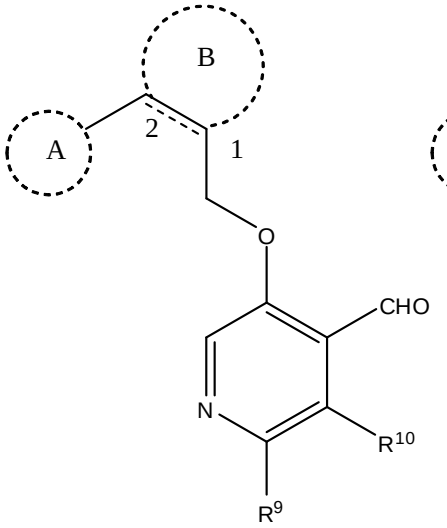
e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

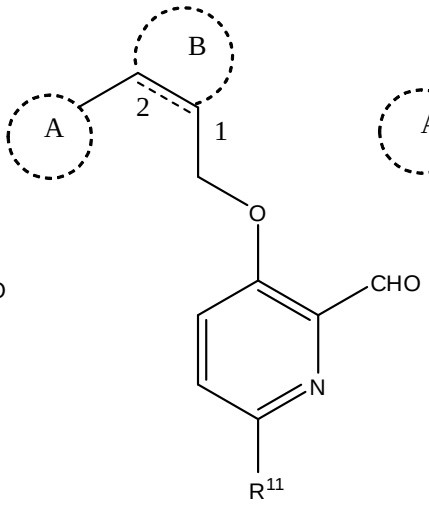
[0048] Em certas modalidades, t é 0. Em certas modalidades, t é 1. Em certas modalidades, t é 2. Em certas modalidades, t é 3. Em uma modalidade, --X-Y- é $–CH_2$-O-. Em outra modalidade, -X-Y é –O-CH_2-

.

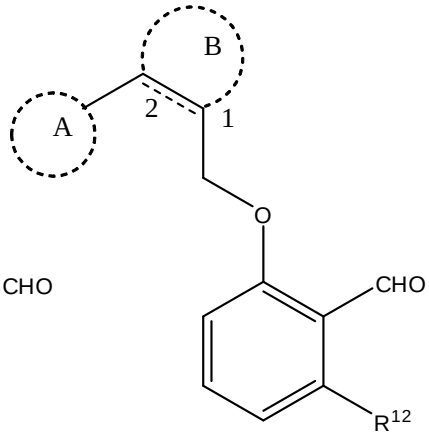
[0049] Em certas modalidades, é proporcionado um composto selecionado das fórmulas (IIIA), (IIIB) e (IIIC):



IIIA



IIIB



IIIC

em que

R^9 é hidrogênio, -OR^1, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente substituído com 1-3 C_1-C_6 alcoxi ou heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel selecionados de N, O, S ou respectivas formas oxidadas;

R^{10} é hidrogênio, halo, hidroxi ou C_1-C_6 alcoxi;

R^{11} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

R^{12} é -OR^1;

em que R^1 é hidrogênio ou a fração de pró-fármaco R.

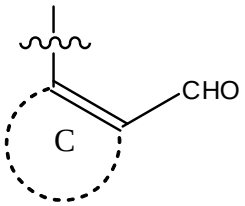
[0050] Em certas modalidades, o anel A é

fenila substituído com 1-3 halo ou C_1-C_6 alcoxi, ou

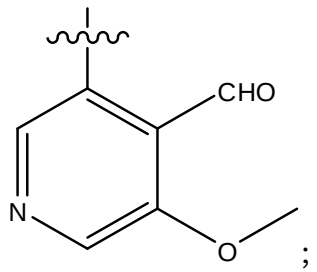
C_3-C_8 heterociclila contendo 1-3 heteroátomos, em que o heterociclo está opcionalmente substituído com 1-3 halo.

[0051] Em certas modalidades, o anel A é piridila, opcionalmente substituído como definido aqui.

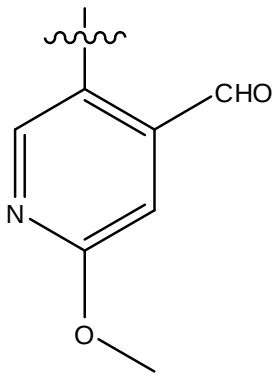
[0052] Em certas modalidades, são proporcionados compostos das fórmulas (II), (III), (IIIA), (IIIB) e (IIIC), em que



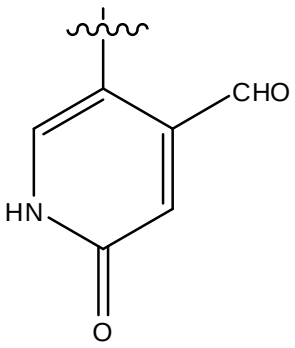
é selecionado do grupo consistindo de:



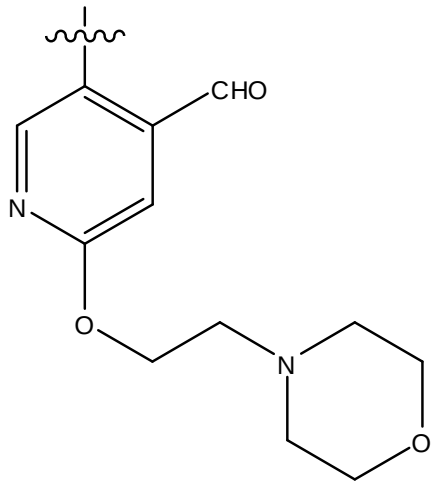
;



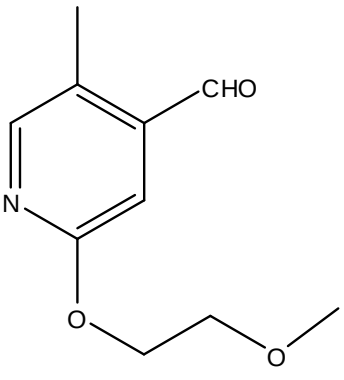
;



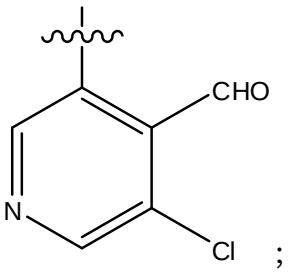
;



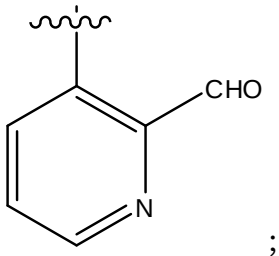
;



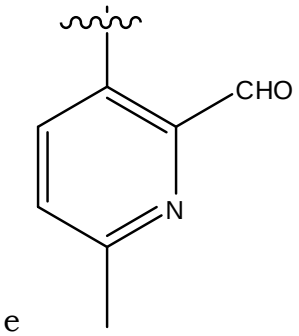
;



;

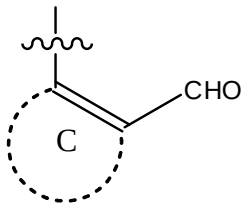


;

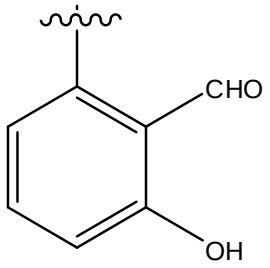


e .

[0053] Em certas modalidades, são proporcionados compostos das fórmulas (II), (III), (IIIA), (IIIB) e (IIIC), em que

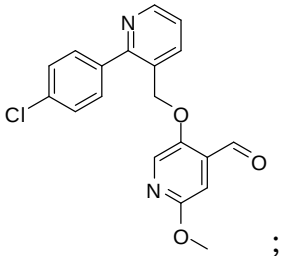
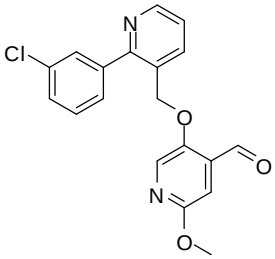
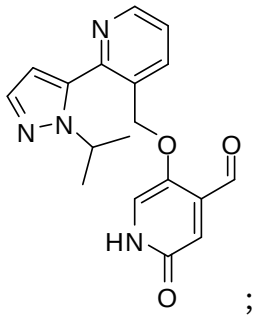
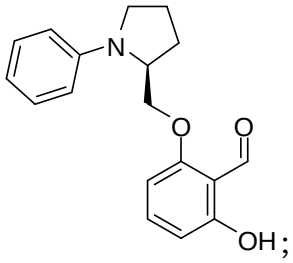
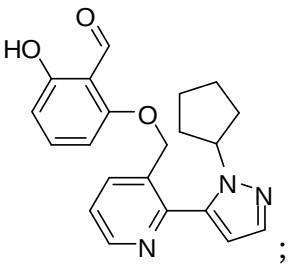
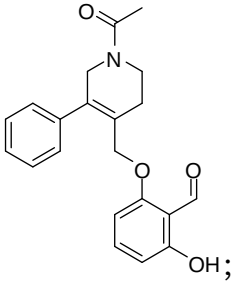
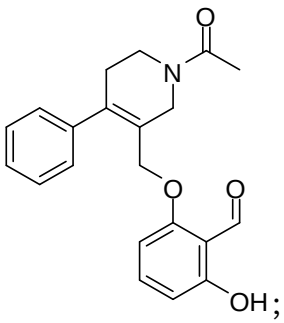
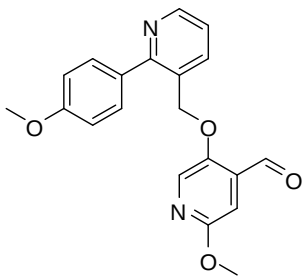
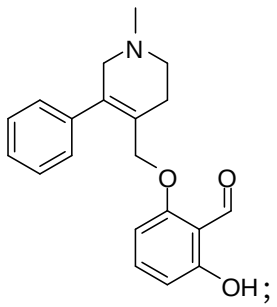
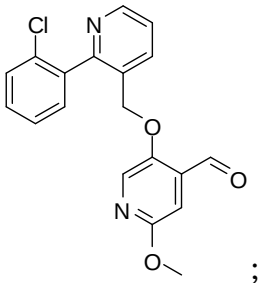
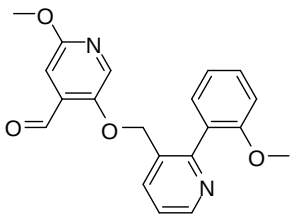
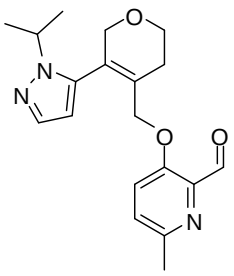


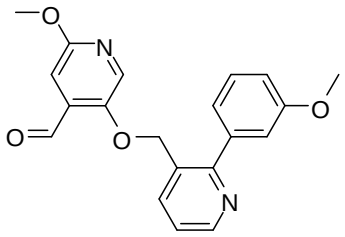
é

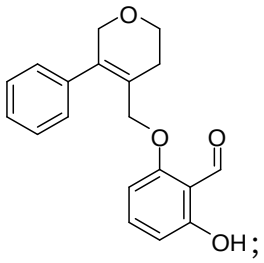


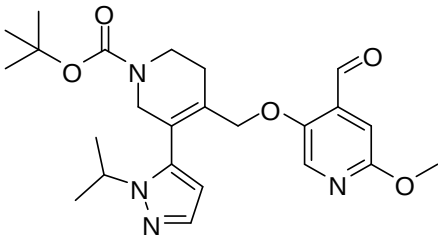
.

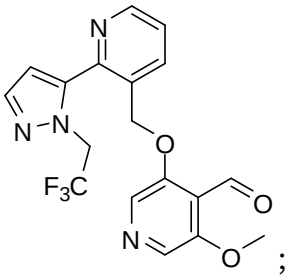
[0054] Em certas modalidades, é proporcionado um composto, em que o composto é selecionado do grupo consistindo de:

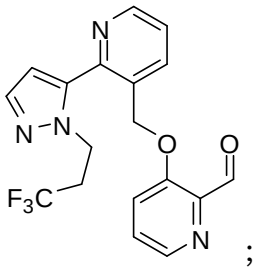

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

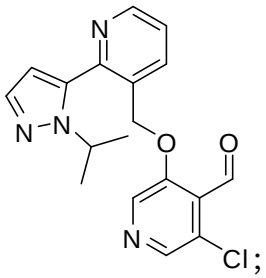

;

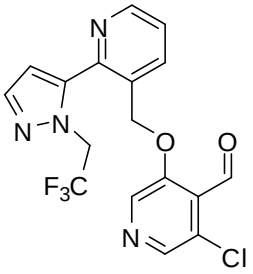

;

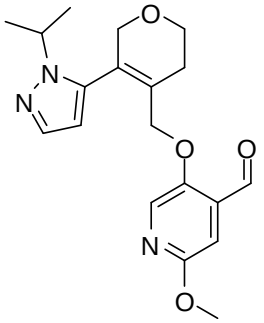

;

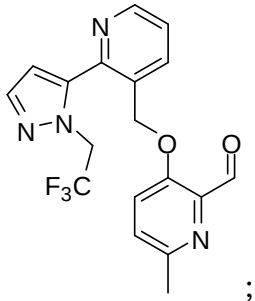

;

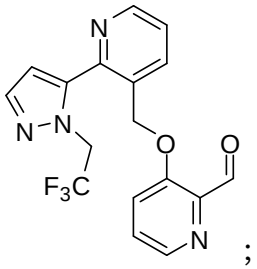

;

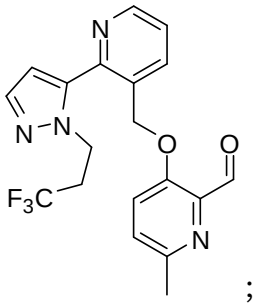

;

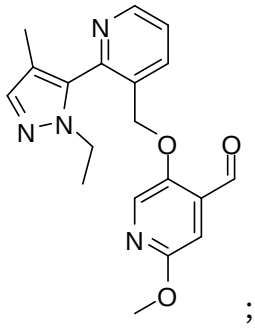

;

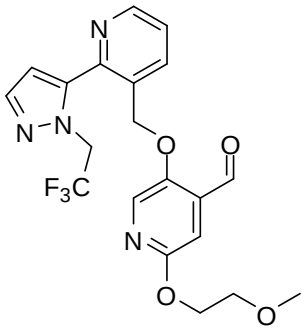

;

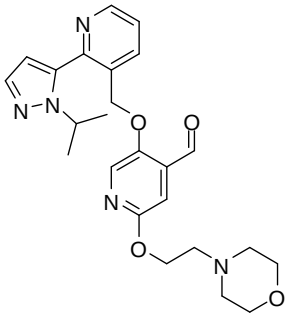

;

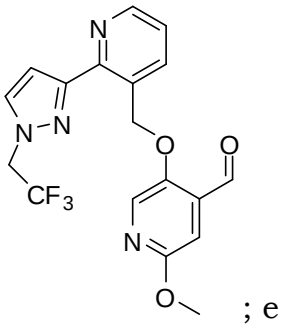

;


;

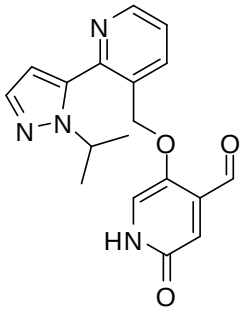

;


;


;

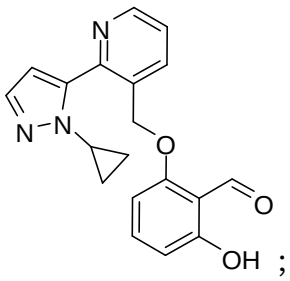

; e

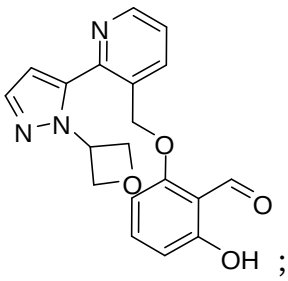
;

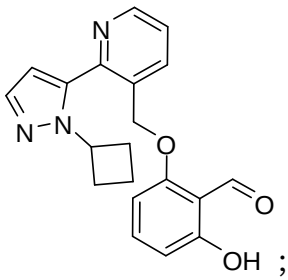

.

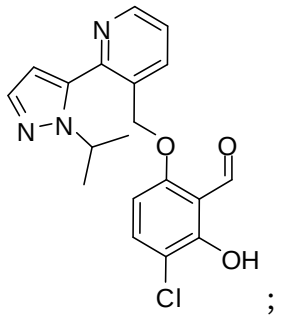
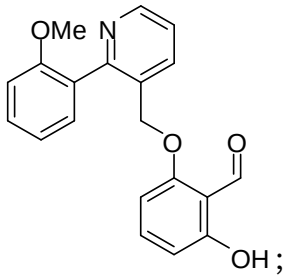
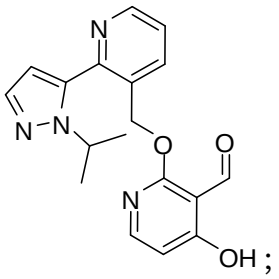
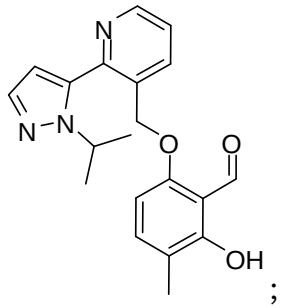
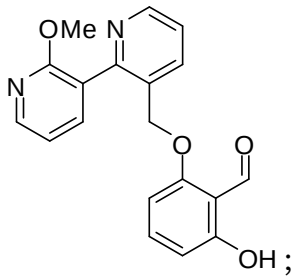
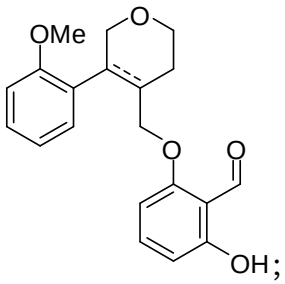
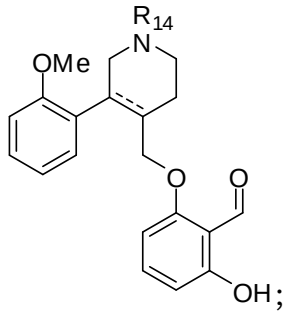
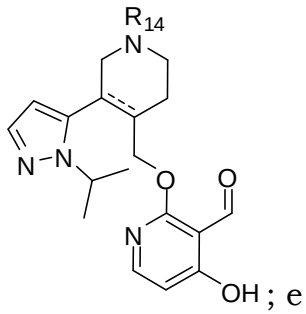
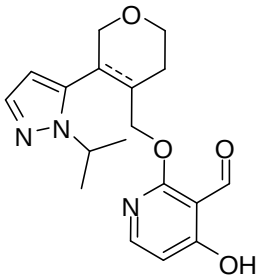
ou respectivos N óxidos, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada.

[0055] Em certas modalidades, é proporcionado um composto, em que o composto é selecionado do grupo consistindo de:


;

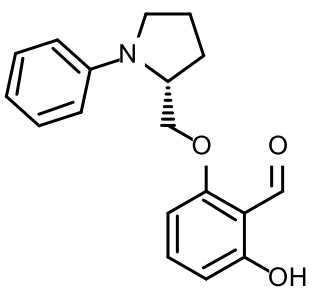
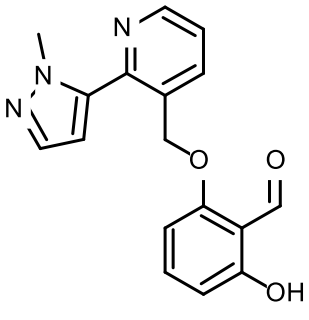
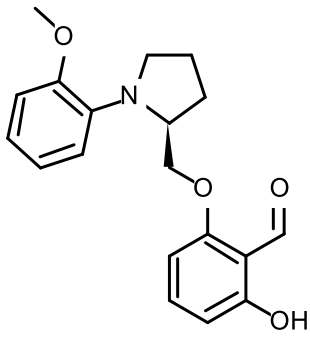

;

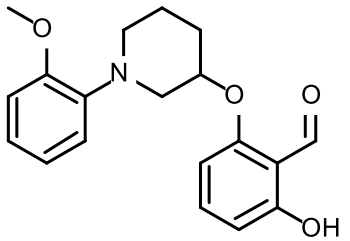
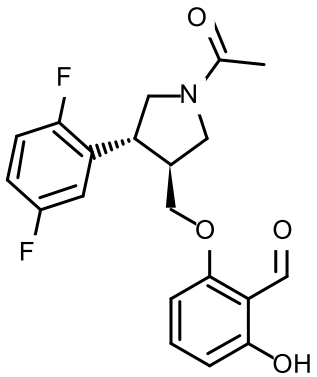
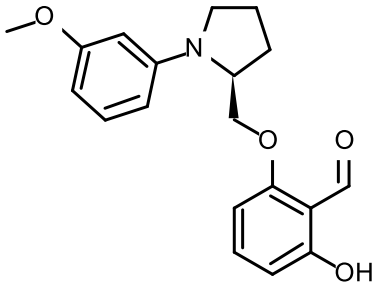
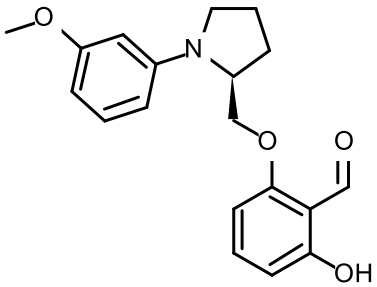
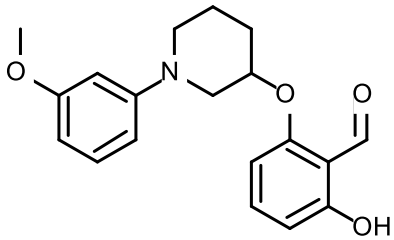
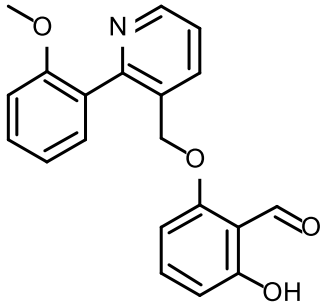
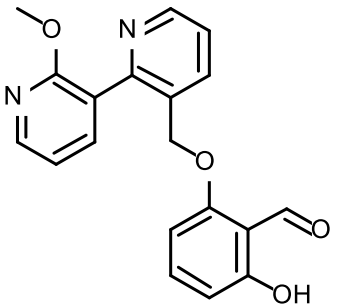
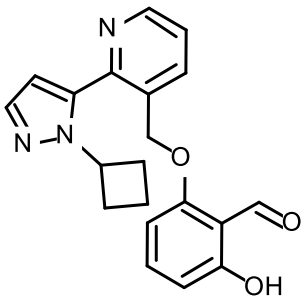
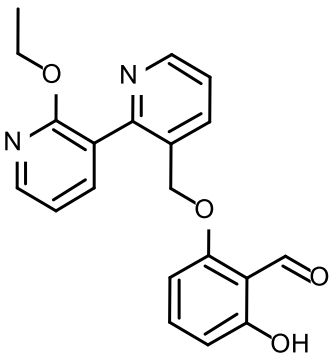

;

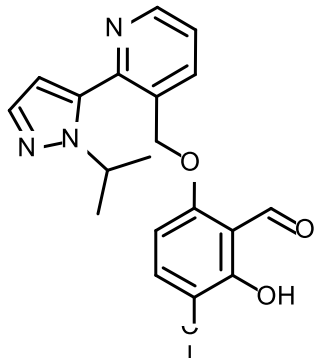
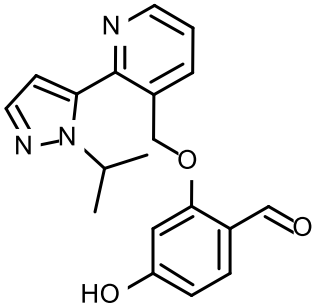
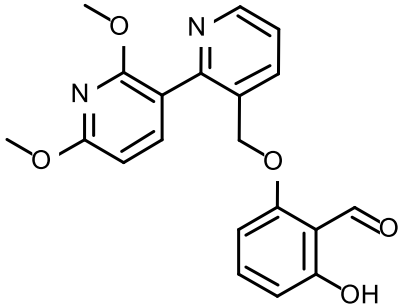
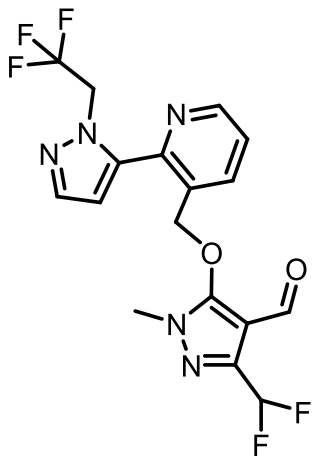
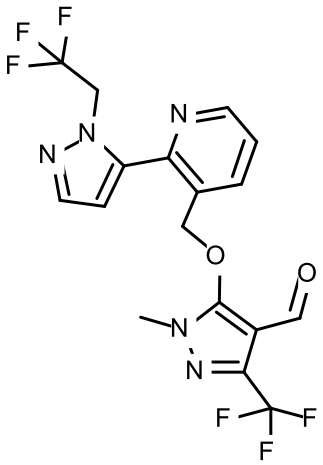
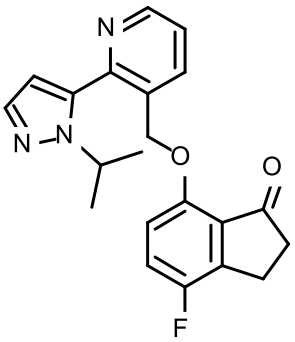
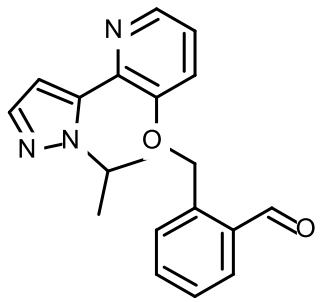
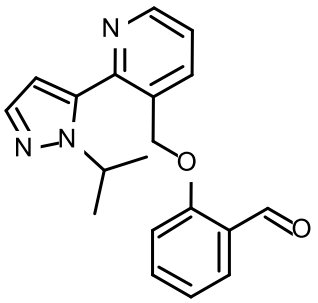
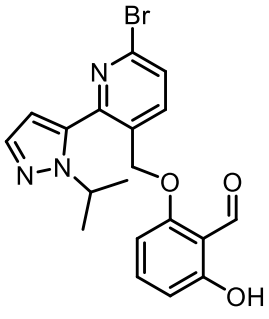
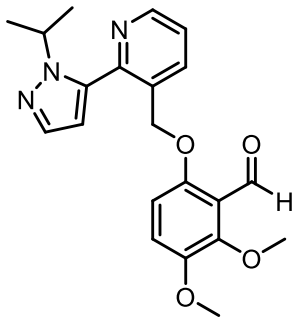
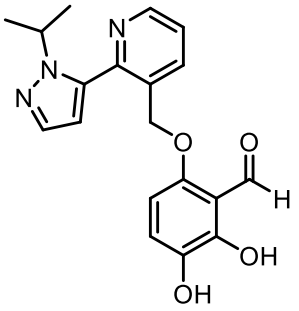
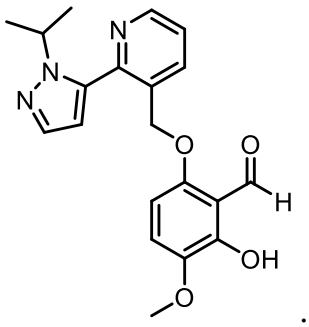

;

;

;

;

;

;

;

; e


ou respectivos N óxidos, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada.

[0056] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto, em que o composto é selecionado do grupo consistindo de:

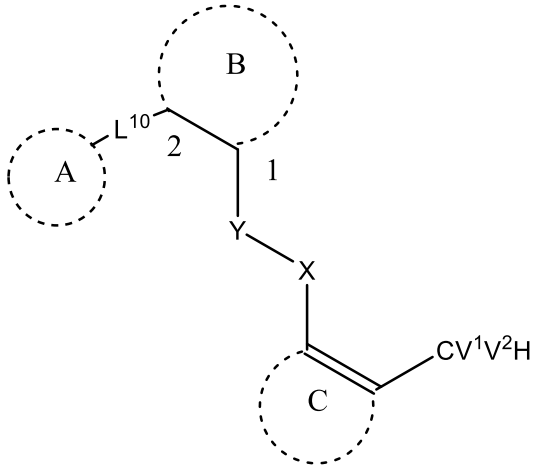

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; e

.

ou um respectivo pró-fármaco, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada. Outros compostos desta invenção são ilustrados na seção Exemplos.

[0057] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (I):



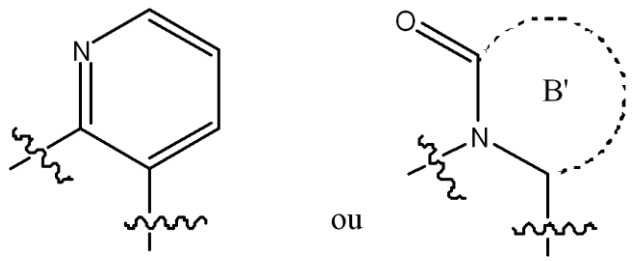
(I)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

L^{10} é metileno opcionalmente substituído ou, preferencialmente, uma ligação;

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila e/ou C_1-C_6 alcoxi;

o anel B é:



em que o anel B′ incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

cada X e Y é independentemente $(CR^{20}R^{21})_e$, O, S, SO, SO_2, ou NR^{20}; e é 1 até 4, preferencialmente 1; cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituído com 1-3 halo, OH, ou C_1-C_6 alcoxi, ou $CR^{20}R^{21}$ é C=O, desde que, se um de X e Y for O, S, SO, SO_2, então o outro não é CO, e X e Y não são ambos heteroátomos ou respectivas formas oxidadas;

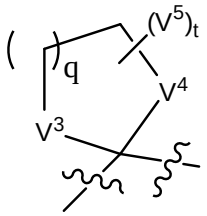
o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, $-OR^1$, C_1-C_6 alquila, $-COOR^5$, NR^5R^6,

R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou $-COOR^3$;

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com 1-3 grupos OH, ou V^5 é CO_2R^{60}, em que cada R^{60} independentemente é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; e

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

com a condição de que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

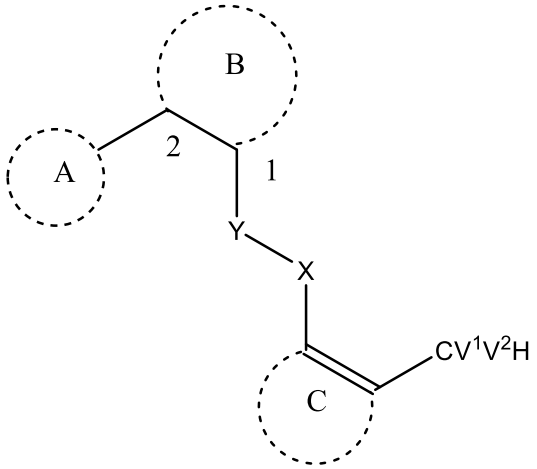
então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

e desde que quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

e o anel B é heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

então o anel A não seja heterociclo de 4-10 membros opcionalmente substituído.

[0058] Em certos aspectos da invenção, é proporcionado um composto da fórmula (IV):

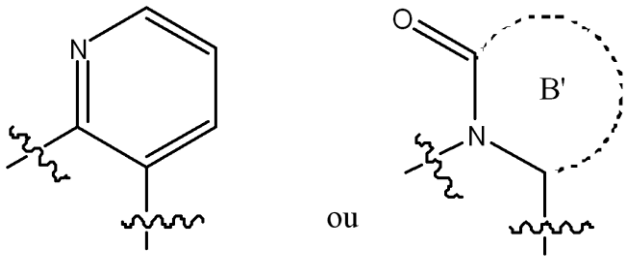


(IV)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 C_1-C_6 alquila;

o anel B é:



em que o anel B′ incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

cada X e Y é independentemente $CR^{20}R^{21}$, O, S, SO, SO_2, ou NR^{10}; cada R^{20} e R^{21} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituído com 1-3 halo, OH, ou C_1-C_6 alcoxi, ou $CR^{20}R^{21}$ é C=O, desde que, se um de X e Y for O, S, SO, SO_2, então o outro não é CO, e X e Y não são ambos heteroátomos ou respectivas formas oxidadas;

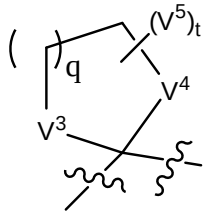
o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, $-OR^1$, C_1-C_6 alquila, $-COOR^5$, NR^5R^6,

R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$;

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

V^1 e V^2, independentemente, são C_1-C_6 alcoxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel da fórmula:



em que cada V^3 e V^4 é independentemente O, S, ou NH, desde que, quando um de V^3 e V^4 é S, o outro seja NH, e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com 1-3 grupos OH, ou V^5 é CO_2R^{60}, em que cada R^{60} independentemente é C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 0, 1, 2, ou 4; ou CV^1V^2 é C=V, em que V é O, NOR^{80}, ou $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído;

R^{81} e R^{82}, independentemente, são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, COR^{83}, ou CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; e

R^{84} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído.

[0059] Em certas modalidades, o anel C está substituído com pelo menos um substituinte selecionado de 1-4: halo, -OR^1, C_1-C_6

alquila, -$COOR^5$, NR^5R^6.

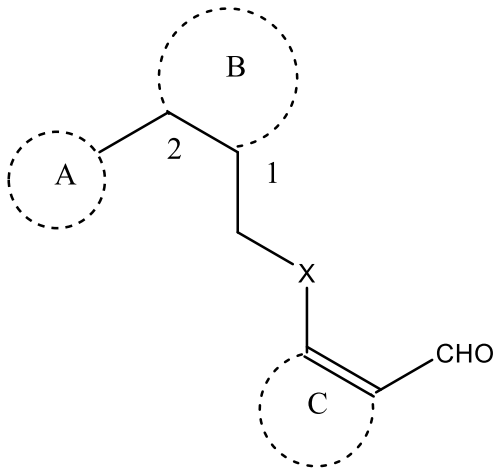
[0060] Em certas modalidades, X é CH_2, O, S, SO, SO_2 ou NH. Em certas modalidades, X é O, S, SO ou SO_2. Preferencialmente, X é O, e em que as variáveis restantes são definidas aqui.

[0061] Em certas modalidades, Y é $CR^{20}R^{21}$, O, S, SO, SO_2, ou NR^{10}; em que cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila. Em certas modalidades, Y é $CR^{20}R^{21}$ em que cada R^{20} e R^{21} independentemente é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila. Preferencialmente, Y é CH_2, e em que as variáveis restantes são definidas aqui.

[0062] Em certas modalidades, t é 0. Em certas modalidades, t é 1. Em certas modalidades, t é 2. Em certas modalidades, t é 3.

[0063] Preferencialmente, CV^1V^2 é C=V, em que V é O, e em que as variáveis restantes são definidas aqui.

[0064] Em certas modalidades, é proporcionado um composto da fórmula (V):

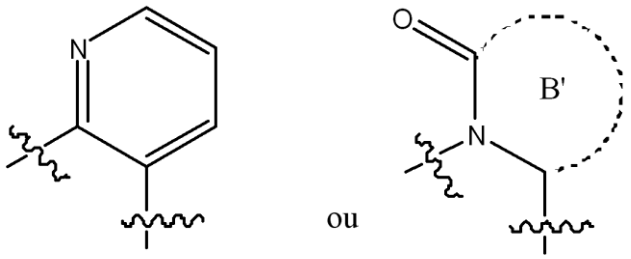


(V)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila e/ou C_1-C_6 alcoxi;

o anel B é:



em que o anel B′ incluindo a fração -N-CO- é um heterociclo de 5-6 membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre e formas oxidadas de N e S, em que cada um do heteroarila e do heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4 grupos C_1-C_6 alquila;

X é O, S, SO ou SO_2;

o anel C é C_6-C_{10} arila ou um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, -$COOR^5$, NR^5R^6,

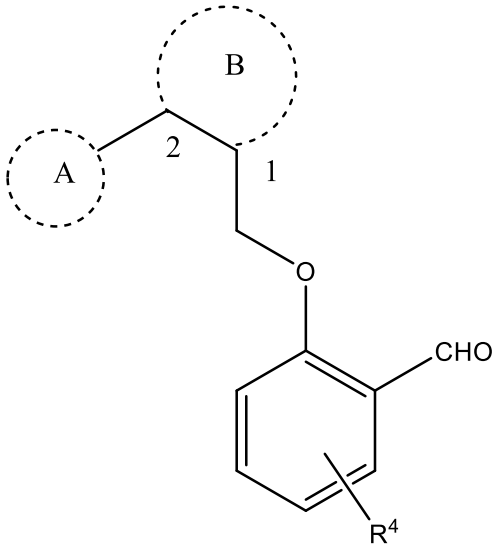
R^1 é um hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou uma fração de pró-fármaco R; em que o alquila está opcionalmente substituído com um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, que está opcionalmente substituído com um

heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que o heteroarila está opcionalmente substituído com C_1-C_6 alquila;

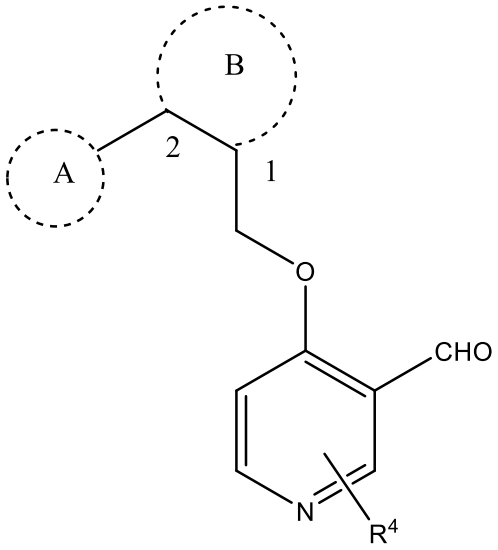
R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$; e

R^3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído.

[0065] Em certas modalidades, é proporcionado um composto da fórmula (VI) ou (VII):



(VI)



(VII)

ou um respectivo tautômero, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada, em que

o anel A é C_6-C_{10} arila, ou um heteroarila de 5-10 membros, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, ou heteroarila está opcionalmente substituído com 1-4 C_1-C_6 alquila;

o anel B é C_6-C_{10} arila, C_3-C_8 cicloalquila, um heteroarila de 5-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel ou um heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S, em que cada um do arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclo está opcionalmente substituído com 1-4: halo, C_1-C_6 alquila, ou C_1-C_6 alcoxi, em que o C_1-C_6 alquila está opcionalmente substituído com 1-5 halo, C_1-C_6 alcoxi, e/ou C_3-C_{10} cicloalquila;

R^4 é halo, oxo, -OR^{18}, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcoxi, -$COOR^5$, e/ou NR^5R^6;

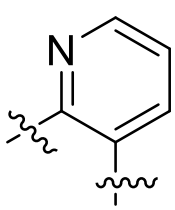
R^{18} é hidrogênio, C_1-C_6 alquila substituído, ou uma fração de pró-fármaco R;

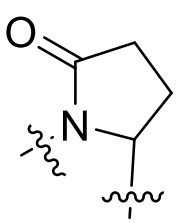
R^5 e R^6 são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído ou -$COOR^3$; e

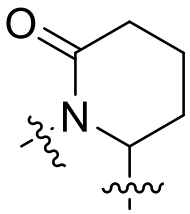
R^3 é hidrogênio, desde que o $COOR^3$ não esteja ligado a um átomo de nitrogênio, ou é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído.

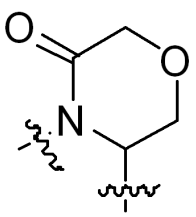
[0066] Em uma modalidade, R^4 é –OH. Em outra modalidade, R^4 é NH_2. Em uma modalidade, R^4 é $NH(CH_3)$. Em uma modalidade, R^4 é $N(CH_3)_2$. Em uma modalidade, R^4 é $NHC(O)OC(CH_3)_3$. Em uma modalidade, R^4 é COOH. Em uma modalidade, R^4 é dioxolano opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^4 é uma piridina substituída. Como usado aqui, R^3 é hidrogênio, desde que o $COOR^3$ não esteja ligado a um átomo de nitrogênio.

[0067] Em certas modalidades, o anel B é selecionado do grupo consistindo de:



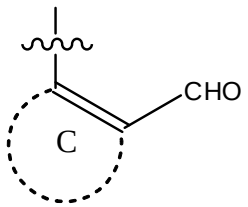
,


,


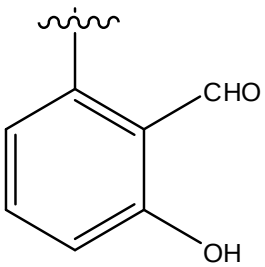
ou


.

[0068] Em certas modalidades, são proporcionados compostos da fórmula (V), em que



é



.

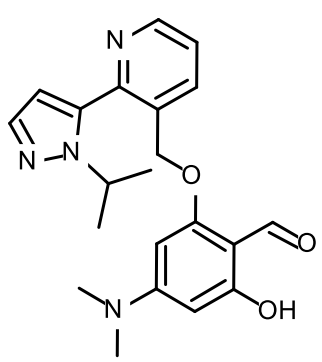
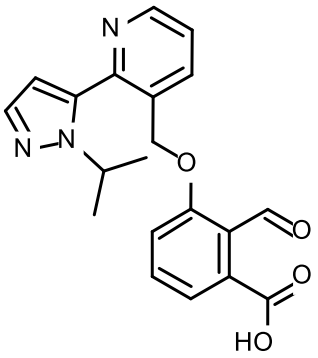
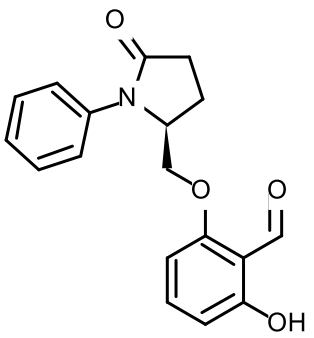
[0069] Em certas modalidades, é proporcionado um composto da fórmula (IV) como revelado acima, com a condição de que:

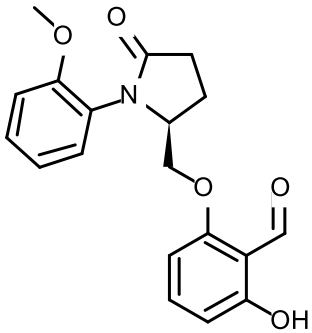
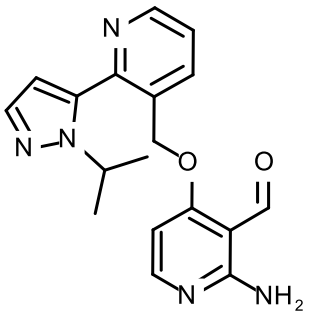
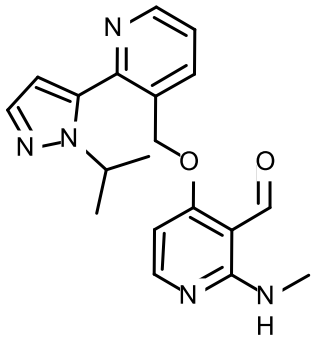
quando o anel C é C_6-C_{10} arila;

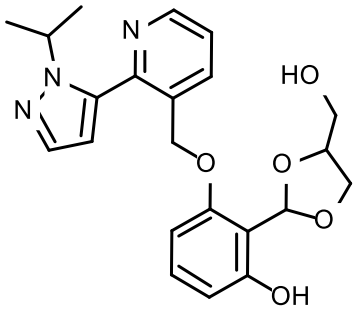
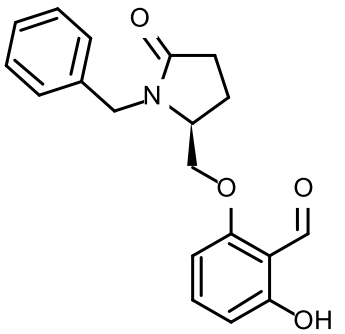
e o anel B é heterociclila de 4-10 membros opcionalmente substituído;

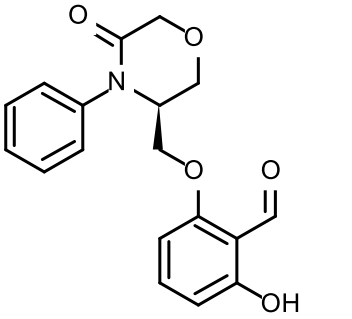
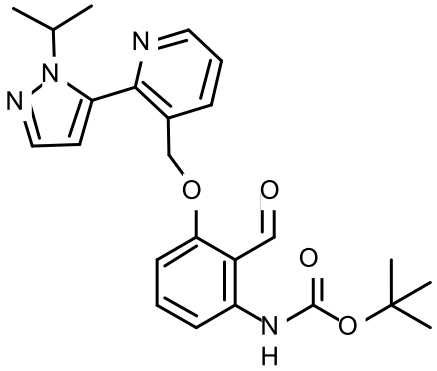
então o anel A exclua heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído.

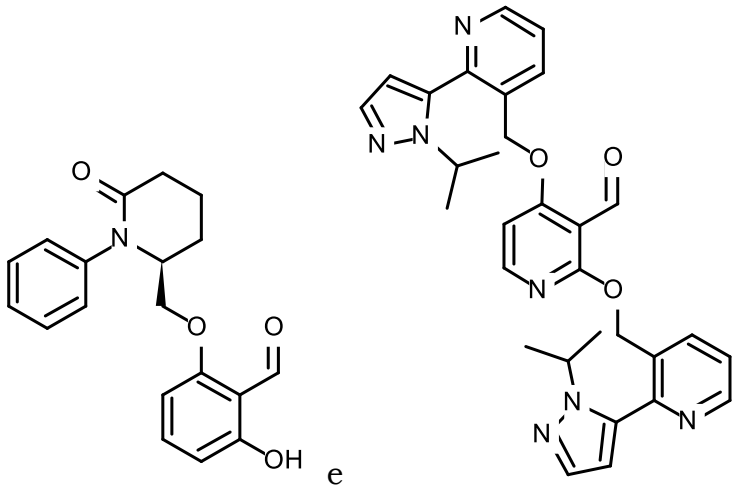
[0070] Em certas modalidades, é proporcionado um composto, em que o composto é selecionado do grupo consistindo de:


;

;

;


;

;

;


;

;


;

;



e

ou respectivos N óxidos, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada.

[0071] Compostos proporcionados aqui incluem os da seção Exemplos.

Fração de Pró-Fármaco

[0072] Em um aspecto, **R** é hidrogênio, uma fração contendo fosfato ou um difosfato, ou outra fração transportadora ou fração de pró-fármaco. Preferencialmente, a fração de pró-fármaco confere uma solubilidade e/ou biodisponibilidade pelo menos 2 vezes, mais preferencialmente 4 vezes, aumentada à fração ativa (quando R é hidrogênio), e mais preferencialmente é hidrolisada *in vivo*. As frações transportadoras são estrutural e funcionalmente definidas aqui.

[0073] Em uma modalidade, **R** é $-COR^{90}$, CO_2R^{91}, ou $CONR^{92}R^{93}$ em que

R^{90} e R^{91} independentemente são C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, heterociclo de 4-9 membros, ou um heteroarila de 5-10 membros, cada um contendo pelo menos 1 fração de nitrogênio básica; e

R^{92} e R^{93} independentemente são C_1-C_6 alquila; C_3-C_8 cicloalquila, heterociclo de 4-9 membros, ou um heteroarila de 5-10 membros, cada um contendo pelo menos 1 fração de nitrogênio básica; ou R^{92} e R^{93}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo de 4-9 membros substituído com pelo menos 1 grupo amino, C_1-C_6 alquil amino, ou di C_1-C_6 alquilamino.

[0074] Em certas modalidades, R é $–C(O)R^{31}$, $C(O)OR^{31}$, ou $CON(R^{13})_2$,

cada R^{31} é independentemente um C_1-C_6 alquila; C_3-C_8 cicloalquila, heterociclo de 4-9 membros, ou um heteroarila de 5-10 membros, contendo pelo menos 1 fração de nitrogênio básica; e

cada R^{13} independentemente é C_1-C_6 alquila; C_3-C_8 cicloalquila, heterociclo de 4-9 membros, ou um heteroarila de 5-10 membros, contendo pelo menos 1 fração de nitrogênio básica; ou ambos os R^{13}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo de 4-9 membros substituído com pelo menos 1 grupo amino, C_1-C_6 alquila amino, ou di C_1-C_6 alquilamino.

[0075] Em um aspecto, **R** é $C(O)OR^{31}$, $C(S)OR^{31}$, $C(O)SR^{31}$ ou COR^{31}, em que R^{31} é como definido aqui.

[0076] Em uma modalidade, R^{31} é um grupo da fórmula $(CR^{32}R^{33})_eNR^{34}R^{35}$, em que

cada R^{32} e R^{33} é independentemente H, um C_1-C_8 alquila, C_3-C_9 heterociclila, C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heteroarila ou R^{32} e R^{33}, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um sistema em anel C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heterociclila ou C_3-C_9 heteroarila, ou 2 frações R^{32} adjacentes ou 2 frações R^{33} adjacentes, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligadas, formam um sistema em anel C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9

heterociclila ou C_3-C_9 heteroarila;

cada R^{34} e R^{35} é um C_1-C_8 alquila, C_3-C_9 heterociclila, C_3-C_8 cicloalquila, ou R^{34} e R^{35}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um sistema em anel C_3-C_8 cicloalquila ou C_3-C_9 heterociclila;

cada sistema em anel heterocíclico e heteroarila está opcionalmente substituído com grupos C_1-C_3 alquila, -OH, amino e carboxila; e

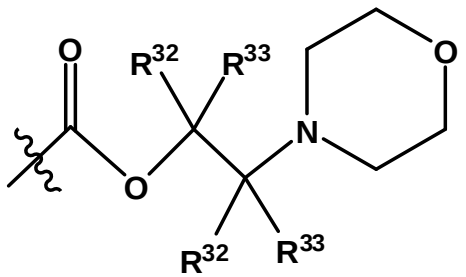
e é um número inteiro desde 1 até 4.

[0077] Em algumas modalidades menos preferenciais, R^{34} e R^{35} podem ser hidrogênio.

[0078] Em uma modalidade, o subscrito e é preferencialmente 2 e cada R^{32} e R^{33} é preferencial e independentemente selecionado do grupo consistindo em H, CH_3, e um membro no qual R^{32} e R^{33} são unidos para formar um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ou 1,1-dioxo-hexahidro-1Δ^6-tiopiran-4-ila ou tetrahidropiran-4-ila.

[0079] Relativamente ao grupo de pró-fármaco, modalidades preferenciais são compostos em que $NR^{34}R^{35}$ é morfolino.

[0080] Em uma modalidade, **R** é:



em que

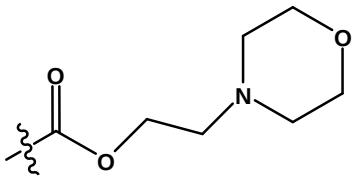
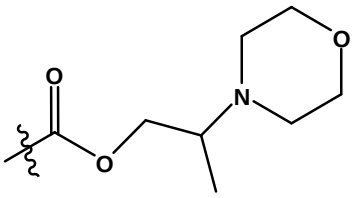
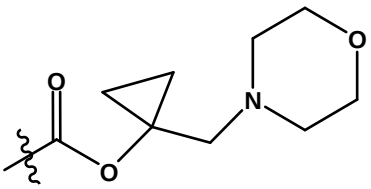
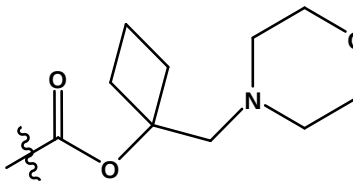
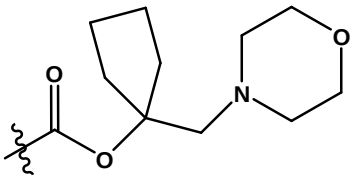
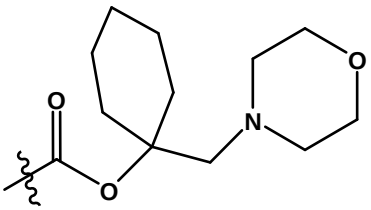
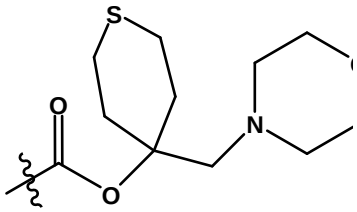
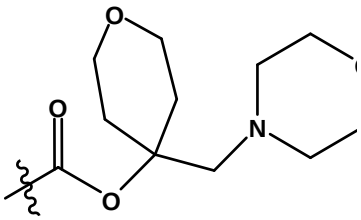
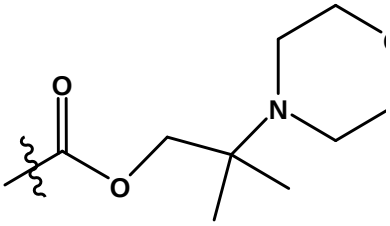
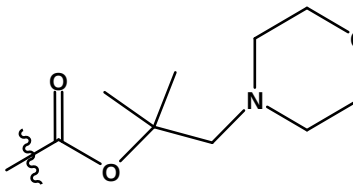
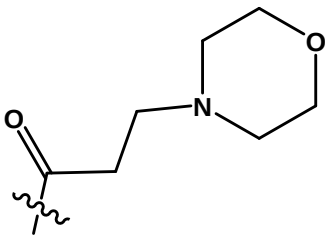
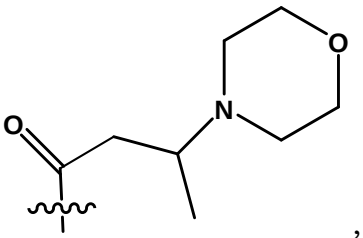
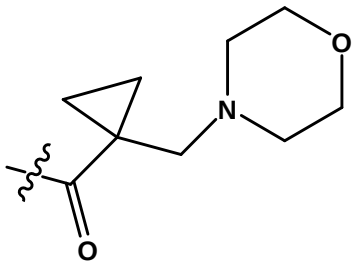
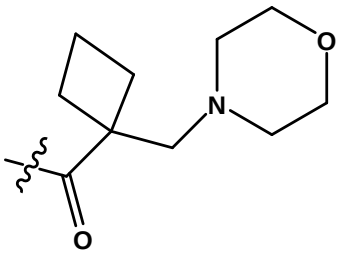
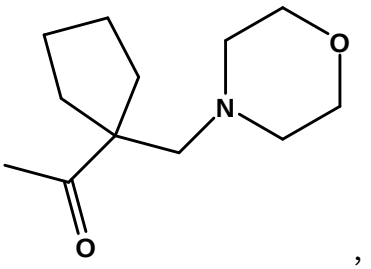
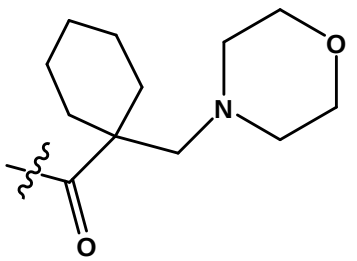
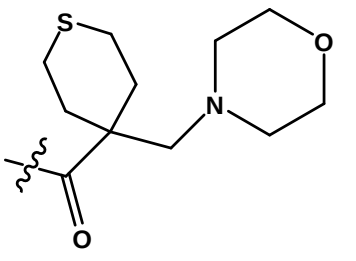
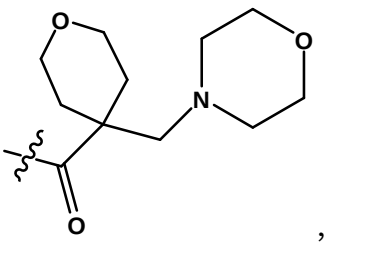
cada R^{32} e R^{33} é independentemente H, C_1-C_8 alquila, ou opcionalmente, se ambos estiverem presentes no mesmo substituinte, podem ser unidos para formar um sistema em anel C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heterociclila ou C_3-C_9 heteroarila.

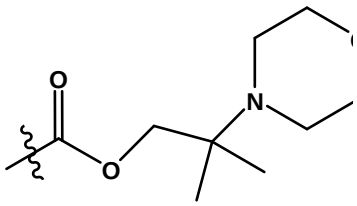
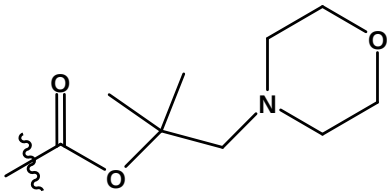
[0081] Nesta modalidade, cada R^{32} e R^{33} é independentemente, H, CH_3, ou são unidos para formar um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 1,1-dioxo- hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ila ou tetrahidropiran-4-ila.

[0082] Em uma modalidade preferencial, a ligação da fração de pró-fármaco ao restante da molécula ativa é suficientemente estável para que a semivida no soro do pró-fármaco vá desde cerca de 8 até cerca de 24 horas.

[0083] Em uma modalidade da invenção, a fração de pró-fármaco compreende uma amina terciária tendo um pKa perto do pH fisiológico de 7,5. Quaisquer aminas tendo um pKa dentro de 1 unidade de 7,5 são aminas alternativas adequadas para este propósito. A amina pode ser proporcionada pela amina de um grupo morfolino. Este intervalo de pKa de 6,5 até 8,5 permite que concentrações significativas da amina neutra básica estejam presentes no intestino delgado brandamente alcalino. A forma básica neutra do pró-fármaco de amina é lipofílica e é absorvida, através da parede do intestino delgado, para o sangue. Após absorção na corrente sanguínea, a fração de pró-fármaco é clivada por esterases que estão naturalmente presentes no soro, liberando um composto ativo.

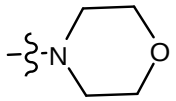
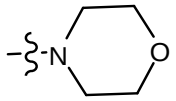
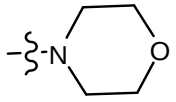
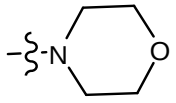
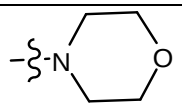
[0084] Exemplos de **R** incluem, sem limitação:

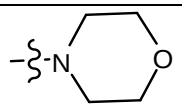
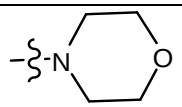

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, ,  e 

,

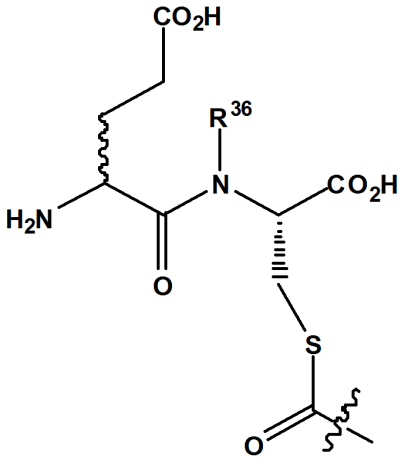
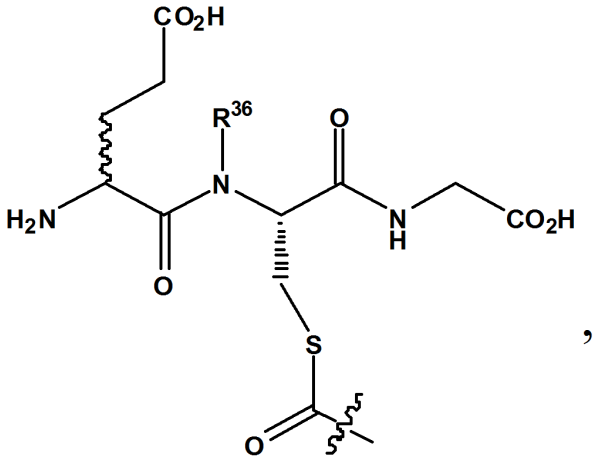
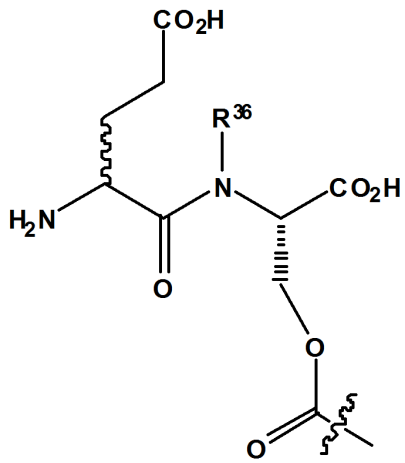
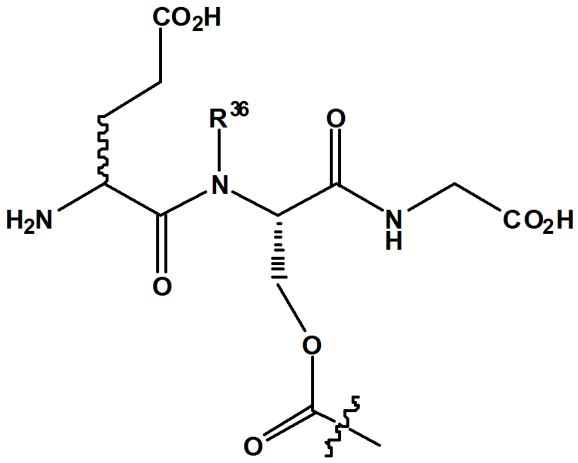
[0001] Em outra modalidade, R é como tabulado embaixo:

R	m	R^{34}	R^{35}	$NR^{34}R^{35}$
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			

$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$P(O)(OH)_2$				

um respectivo N óxido, ou um respectivo sal farmaceuticamente aceitável de cada.

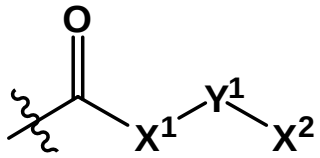
[0085] Em outro aspecto, **R** é,


,

,

ou


em que

R^{36} é alquila de cadeia curta (por exemplo C_1-C_6 alquila).

[0086] Ainda em outro aspecto, **R** é:



em que X^1, Y^1 e X^2 são como definidos aqui.

[0087] Em uma modalidade, X^1 é selecionado do grupo consistindo de O, S e NR^{37} em que R^{37} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

Y^1 é $-C(R^{38})_2$ ou uma fração de açúcar, em que cada R^{38} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila;

X^2 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, C_1-C_6 alcoxi, diacilglicerol, amino, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, C_1-C_6 alquiltio, uma fração PEG, uma fração de ácido biliar, uma fração de açúcar, uma fração de aminoácido, um di- ou tri-peptídeo, um ácido PEG carboxílico, e –U-V em que

U é O ou S; e

V é selecionado do grupo consistindo de C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heteroarila, $C(W^2)X^3$, $PO(X^3)_2$, e SO_2X^3;

em que W^2 é O ou NR^{39}

em que R^{39} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 hetrociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila; e

cada X^3 é independentemente amino, hidroxila, mercapto, C_1-C_6 alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, C_1-C_6

alquiltio, um grupo alcoxi à base de ácido biliar, uma fração de açúcar, uma fração PEG, e -O-CH_2-CH(OR^{40})$CH_2X^4R^{40}$,

em que:

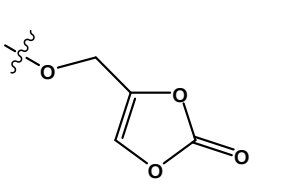
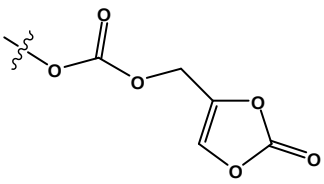
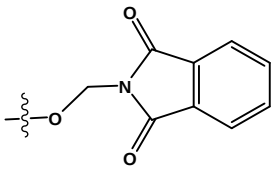
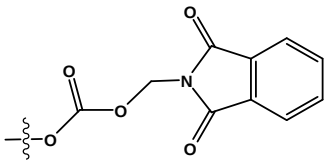
X^4 é selecionado do grupo consistindo de O, S, S=O, e SO_2; e

cada R^{40} é independentemente C_{10}-C_{22} alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila, C_1-C_8 alquileno, ou C_1-C_8 heteroalquileno.

[0088] Cada sistema em anel heterocíclico e heteroarila está opcionalmente substituído com grupos C_1-C_3 alquila, -OH, amino e carboxila.

[0089] Em uma modalidade, a presente invenção emprega os seguintes grupos Y^1: CH_2, CHMe, CH(isopropila), CH(butila terciário), $C(Me)_2$, $C(Et)_2$, C(isopropila)$_2$, e C(propila)$_2$.

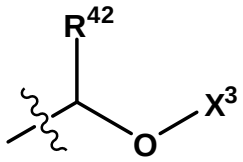
[0090] Em outra modalidade, a presente invenção emprega os seguintes grupos X^2:


,

,

,


-OMe, -OEt, -O-isopropila, O-isobutila, O-butila terciário, -O-COMe, -O-C(=O)(isopropila), -O-C(=O)(isobutila), -O-C(=O)(butila terciário), -O-C(=O)-NMe_2, -O-C(=O)-NHMe, -O-C(=O)-NH_2, -O-C(=O)-N(H)-CH(R^{41})-CO_2Et em que R^{41} é um grupo C_1-C_6 alquila, ou C_3-C_9

heterociclila de cadeia lateral selecionado dos grupos de cadeia lateral presentes em aminoácidos essenciais; -O-P(=O)(OMe)$_2$, -O-P(=O)(O-isopropila)$_2$, e –O-P(=O)(O-isobutila)$_2$. Cada sistema heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais, preferencialmente, 1-3, grupos C_1-C_3 alquila, -OH, amino e/ou carboxila.

[0091] Em outra modalidade, Em uma modalidade, **R** é:



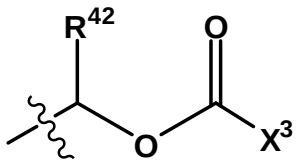
em que

X^3 é independentemente C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila; e

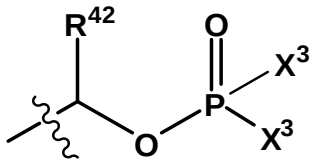
R^{42} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila.

[0092] Cada sistema heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais, preferencialmente, 1-3, grupos C_1-C_3 alquila, -OH, amino e/ou carboxila.

[0093] Em uma modalidade, **R** é:



, ou



em que

cada X^3 é independentemente amino, hidroxila, mercapto, C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, C_1-C_6 alquiltio, um grupo alcoxi à base de ácido biliar, uma fração de açúcar, uma fração PEG, e -O-CH_2-$CH(OR^{40})CH_2X^4R^{40}$,

em que:

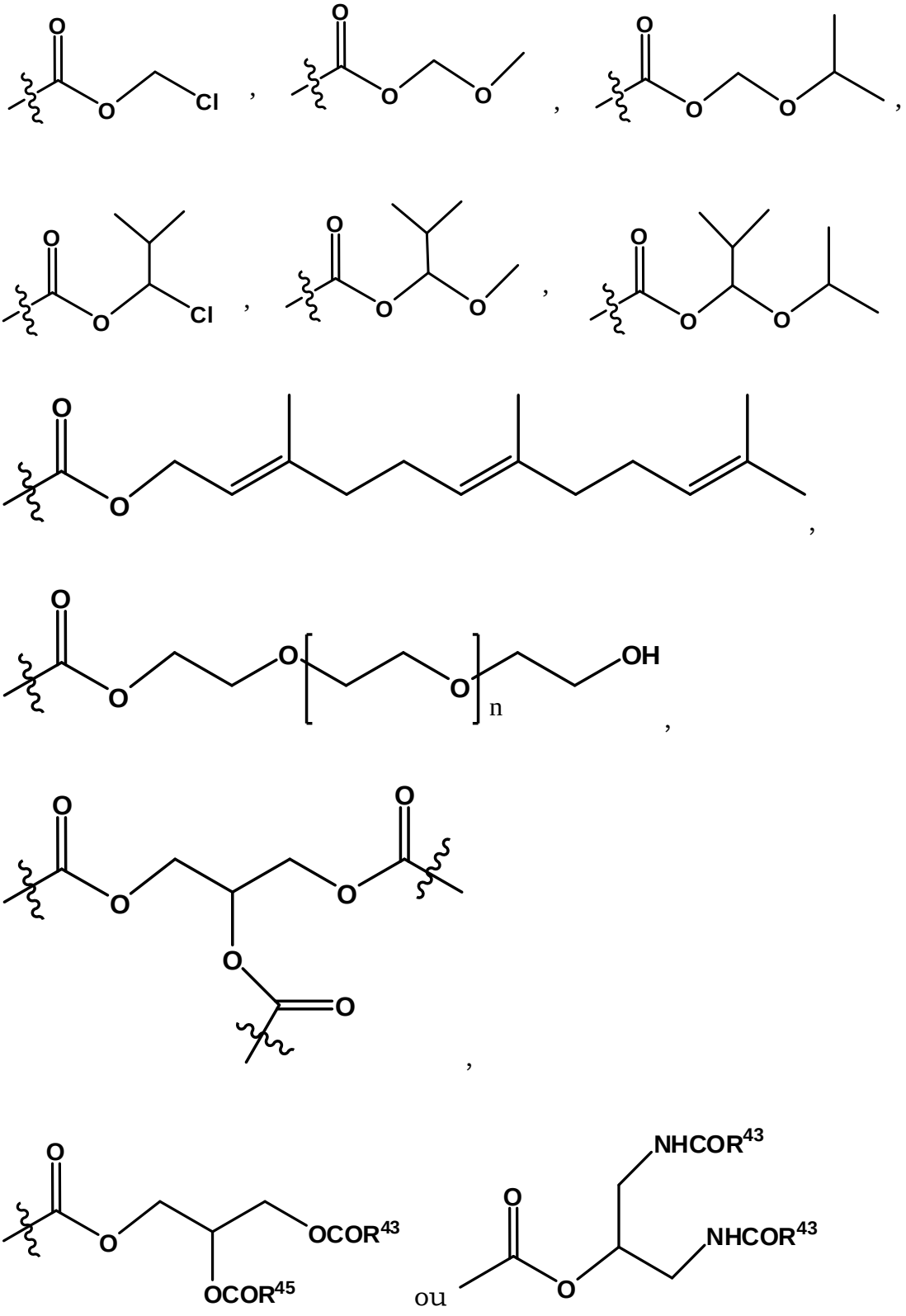
X^4 é selecionado do grupo consistindo de O, S, S=O, e SO_2; e

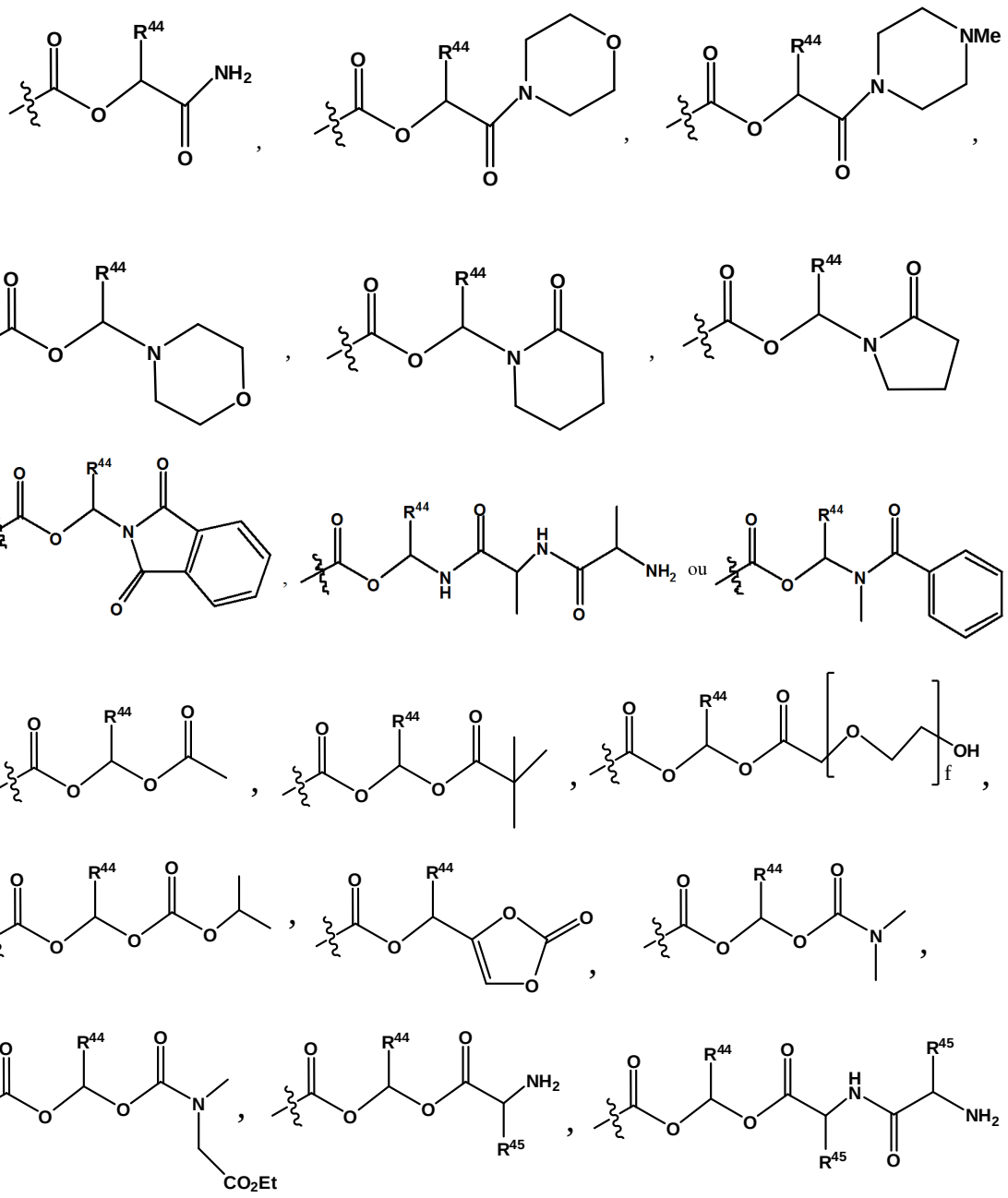
cada R^{40} é independentemente C_{10}-C_{22} alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heteroarila, C_1-C_8 alquileno, ou C_1-C_8 heteroalquileno; e

R^{42} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila.

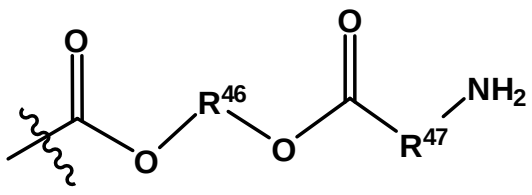
[0094] Em algumas modalidades, R^{42} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila; e cada X^3 independentemente é C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, ou C_1-C_6 alquiltio.

[0095] Em algumas modalidades, **R** é representado pelas seguintes estruturas:

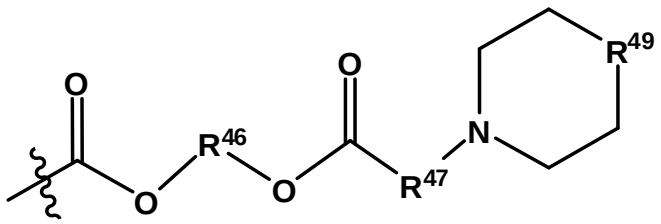




em que, nos exemplos acima, R^{43} é C_{10}-C_{22} alquila ou alquileno, R^{44} é H ou C_1-C_6 alquila e R^{45} representa grupos alquila de cadeia lateral presentes em alfa aminoácidos de ocorrência natural;

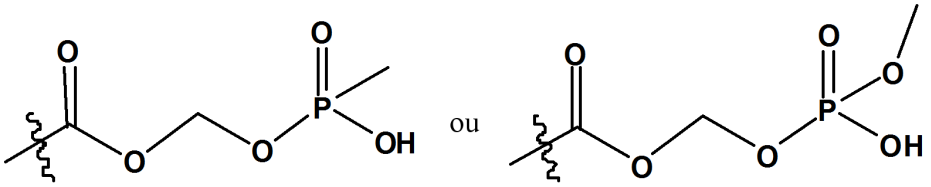


em que R^{46} é $(CH_2)_n$, f=2-4, e CO-R^{47}-NH_2 representa um grupo aminoacila; ou



em que R^{46} é $(CH_2)_n$, n=2-4, R^{47} é $(CH_2)_n$, n=1-3 e R^{49} é O ou NMe.

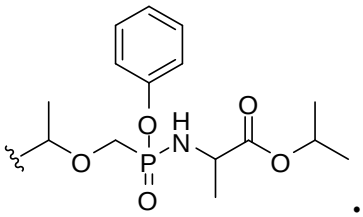
[0096] Em uma modalidade, **R** é:



[0097] Em um aspecto, **R** é -$C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$, em que cada R^{200}, R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204} R^{205} e R^{206} é independentemente H, um C_1-C_8 alquila, C_3-C_9 heterociclila, C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, C_3-C_9 heteroarila, em que cada alquila, heterociclila, cicloalquila, arila, e heteroarila está opcionalmente substituído.

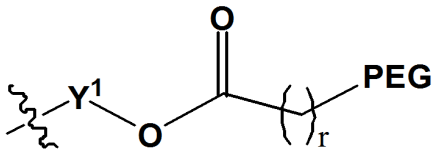
[0098] Em algumas modalidades, **R** é -$CH(R^{201})OCH_2P(O)OR^{204}NHR^{206}$, em que R^{201} é C_1-C_8 alquila, R^{204} é fenila, opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R^{206} é -$CHR^{207}C(O)OR^{208}$ em que R^{207} é selecionado do grupo consistindo das cadeias laterais de aminoácidos de ocorrência natural e respectivos ésteres –CO_2H e R^{208} é C_1-C_8 alquila. Em uma modalidade, R^{206} é C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído com 1-3, CO_2H, SH, NH_2, C_6-C_{10} arila, e C_2-C_{10} heteroarila.

[0099] Em uma modalidade, **R** é:

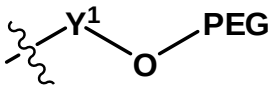


.

[0100] Em uma modalidade, **R** é:



r = 0 até 12

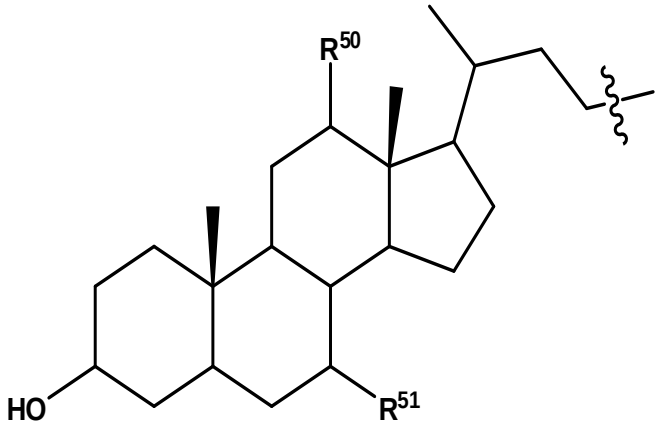


, ou

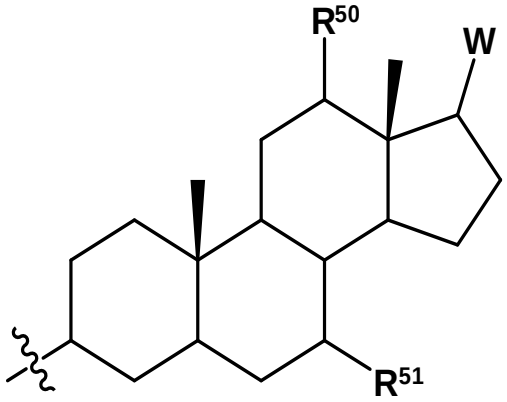
em que Y^1 é $-C(R^{38})_2$, em que cada R^{38} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila.

[0101] Várias frações de polietileno glicol (PEG) e métodos sintéticos a elas relacionados que podem ser usados ou adaptados para preparar compostos da invenção são descritos nas Patentes U.S. Nos. 6,608,076; 6,395,266; 6,194,580; 6,153,655; 6,127,355; 6,111,107; 5,965,566; 5,880,131; 5,840,900; 6,011,042 e 5,681,567.

[0102] Em uma modalidade, **R** é



ou



em que

R^{50} é -OH ou hidrogênio;

R^{51} é -OH, ou hidrogênio;

W é - $CH(CH_3)W^1$;

em que W^1 é um grupo C_1-C_8 alquila substituído contendo uma fração que opcionalmente tem carga negativa a pH fisiológico,

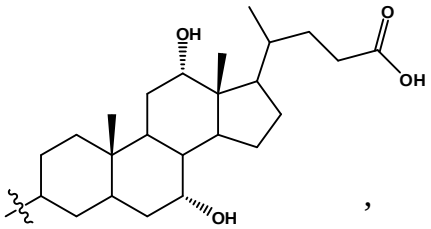
a referida fração é selecionada do grupo consistindo de CO_2H, SO_3H, SO_2H, -P(O)(OR^{52})(OH), -OP(O)(OR^{52})(OH), e OSO_3H,

em que R^{52} é C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila.

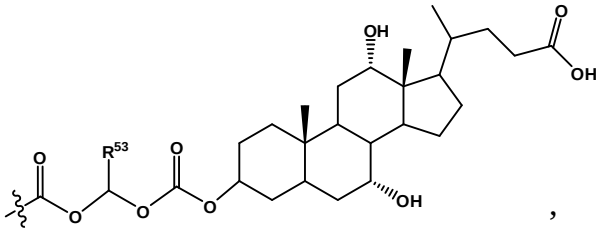
[0103] Cada sistema em anel heterocíclico e heteroarila está

opcionalmente substituído com um ou mais, preferencialmente 1-3, grupos C_1-C_3 alquila, -OH, amino e/ou carboxila.

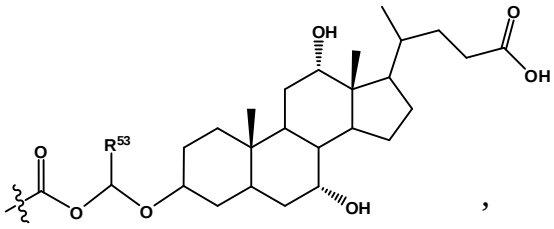
[0104] Em uma modalidade, **R** é:



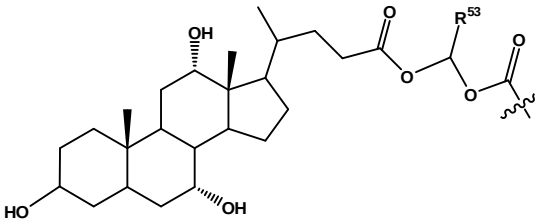
,



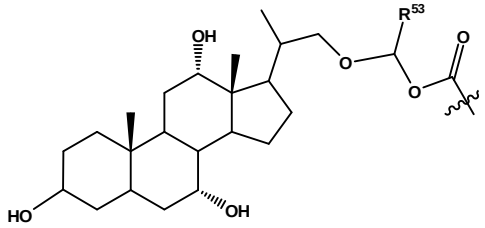
,



,



,



em que R^{53} é H ou C_1-C_6 alquila.

[0105] Em outro aspecto, **R** é SO_3H.

[0106] Em outro aspecto, **R** compreende um ligador clivável, em que o termo "ligador clivável" se refere a um ligador que tem uma semivida curta *in vivo*. A quebra do ligador Z em um composto libera ou gera o composto ativo. Em uma modalidade, o ligador clivável tem uma semivida menor do que dez horas. Em uma modalidade, o ligador clivável tem uma semivida menor do que uma hora. Em uma modalidade, a semivida do ligador clivável está situada entre um e quinze minutos. Em uma modalidade, o ligador clivável tem pelo menos uma conexão com a

estrutura: C*- C(=X*)X*-C* em que C* é um grupo metileno substituído ou não substituído, e X* é S ou O. Em uma modalidade, o ligador clivável tem pelo menos uma conexão C*-C(=O)O-C*. Em uma modalidade, o ligador clivável tem pelo menos uma conexão C*-C(=O)S-C*. Em uma modalidade, o ligador clivável tem pelo menos uma conexão -C(=O)N*-C*-SO_2-N*-, em que N* é -NH- ou C_1-C_6 alquilamino. Em uma modalidade, o ligador clivável é hidrolisado por uma enzima esterase.

[0107] Em uma modalidade, o ligador é um ligador de autoimolação, como o divulgado na publicação de patente U.S. 2002/0147138, atribuída a Firestone; Pedido PCT No. US05/08161 e Publicação PCT No. 2004/087075. Em outra modalidade, o ligador é um substrato para enzimas. Ver genericamente Rooseboom et al., 2004, Pharmacol. Rev. 56:53-102.

Composições Farmacêuticas

[0108] Em aspectos adicionais da invenção, é proporcionada uma composição compreendendo qualquer um dos compostos descritos aqui, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0109] Em outro aspecto, esta invenção proporciona uma composição compreendendo qualquer um dos compostos descritos aqui, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0110] Tais composições podem ser formuladas para diferentes vias de administração. Apesar de composições adequadas para administração oral serem provavelmente as mais frequentemente usadas, outras vias que podem ser usadas incluem transdérmica, intravenosa, intra-arterial, pulmonar, retal, nasal, vaginal, lingual, intramuscular, intraperitoneal, intracutânea, intracraniana e subcutânea. Formas galênicas adequadas para administrar qualquer um dos compostos descritos aqui incluem comprimidos, cápsulas, pílulas,

pós, aerossóis, supositórios, parentéricos, e líquidos orais, incluindo suspensões, soluções e emulsões. Também podem ser usadas formas galênicas de liberação prolongada, por exemplo, em uma forma de penso transdérmico. Todas as formas galênicas podem ser preparadas usando métodos que são comuns na área (ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edição, A. Oslo editor, Easton Pa. 1980).

[0111] Excipientes farmaceuticamente aceitáveis não são tóxicos, auxiliam a administração, e não afetam adversamente o benefício terapêutico do composto desta invenção. Tais excipientes podem ser qualquer excipiente sólido, líquido, semissólido ou, no caso de uma composição em aerossol, gasoso que está genericamente disponível ao perito na técnica. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas por meios convencionais usando métodos conhecidos na área.

[0112] As composições reveladas aqui podem ser usadas em conjunção com quaisquer dos veículos e excipientes habitualmente empregues em preparações farmacêuticas, por exemplo, talco, goma arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, manteiga de cacau, solventes aquosos ou não aquosos, óleos, derivados de parafina, glicóis, etc. Agentes corantes e aromatizantes também podem ser adicionados às preparações, particularmente às destinadas a administração oral. Podem ser preparadas soluções usando água ou solventes orgânicos fisiologicamente compatíveis, como etanol, 1,2-propileno glicol, poliglicóis, dimetilsulfóxido, álcoois graxos, triglicerídeos, ésteres parciais de glicerina e similares.

[0113] Excipientes farmacêuticos sólidos incluem amido, celulose, hidroxipropil celulose, talco, glucose, lactose, sucrose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite magro em pó e similares. Excipientes líquidos e semissólidos podem ser selecionados de

glicerol, propileno glicol, água, etanol e vários óleos, incluindo os de petróleo, origem animal, vegetal ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo, etc. Em certas modalidades, as composições proporcionadas aqui compreendem um ou mais de α-tocoferol, goma arábica, e/ou hidroxipropil celulose.

[0114] Em uma modalidade, esta invenção proporciona formulações de liberação sustentada, como depósitos ou pensos de fármaco, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto proporcionado aqui. Em outra modalidade, o penso também compreende Goma arábica ou hidroxipropil celulose separadamente ou em combinação, na presença de alfa-tocoferol. Preferencialmente, a hidroxipropil celulose tem um PM médio desde 10 000 até 100 000. Em uma modalidade mais preferencial, a hidroxipropil celulose tem um PM médio desde 5 000 até 50 000.

[0115] Compostos e composições farmacêuticas desta invenção podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros compostos. Quando administrados com outro agente, a coadministração pode ser efetuada de qualquer modo tal que os efeitos farmacológicos de ambos sejam manifestados no paciente ao mesmo tempo. Assim, a coadministração não requer que uma única composição farmacêutica, a mesma forma galênica, ou mesmo a mesma via de administração sejam usadas para administração do composto desta invenção e do outro agente, ou que os dois agentes sejam administrados precisamente ao mesmo tempo. No entanto, a coadministração será efetuada do modo mais conveniente pela mesma forma galênica e a mesma via de administração, substancialmente ao mesmo tempo. Obviamente, tal administração é efetuada do modo mais vantajoso por administração dos dois ingredientes ativos simultaneamente em uma nova composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

Métodos de Tratamento

[0116] Em aspectos da invenção, é proporcionado um método para aumentar a oxigenação tecidual e/ou celular, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

[0117] Em aspectos da invenção, é proporcionado um método para aumentar a afinidade para oxigênio de hemoglobina S em um sujeito, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

[0118] Em aspectos da invenção, é proporcionado um método para tratar um estado clínico associado a deficiência de oxigênio, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

[0119] Em aspectos adicionais da invenção, é proporcionado um método para tratar deficiência de oxigênio associada a anemia de células falciformes, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

[0120] Em aspectos adicionais da invenção, é proporcionado um método para tratar doença de células falciformes, em que o método compreende administrar a um sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui. Ainda em outros aspectos da invenção, é proporcionado um método para tratar câncer, um distúrbio pulmonar, derrame cerebral, doença da altitude elevada, uma úlcera, uma úlcera por pressão, doença de Alzheimer, síndrome de doença respiratória aguda, e uma ferida, em que o método compreende administrar a um

sujeito necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um dos compostos ou composições descritos aqui.

Métodos Sintéticos

[0121] Também são proporcionados certos métodos de fabricação dos compostos descritos aqui. As reações são preferencialmente realizadas em um solvente inerte adequado, que será claro para o perito na técnica por leitura desta revelação, por um período de tempo suficiente para assegurar que a reação fica substancialmente completa, observado por cromatografia de camada fina, ^{1}H-NMR, etc. Se necessário para acelerar a reação, a mistura reacional pode ser aquecida, como é bem conhecido do perito na técnica. Os compostos finais e intermediários são purificados, se necessário, por vários métodos conhecidos na área, como cristalização, precipitação, cromatografia em coluna, e similares, como será claro para o técnico perito por leitura desta revelação.

[0122] Um método ilustrativo e não limitativo para sintetizar um composto da fórmula (I), é apresentado esquematicamente embaixo.

Nos seguintes Esquemas, 

, 

e 

referem-se aos anéis A, B e C descritos aqui;

A^5 e B^5 são independentemente NR^{14}, O, S, S(O)x, NBoC, CH_2, CHR^{14}, $C(R^{14})_2$ desde que, quando ambos os A^5 e B^5 estão presentes em um anel, os dois não sejam CH_2, CHR^{14}, $C(R^{14})_2$, e quando somente 1 A^5 ou B^5 está presente em um anel, A^5 ou B^5 não seja CH_2, CHR^{14}, $C(R^{14})_2$;

R^{14} é C_1-C_6 alquila, COR^{15} ou $COOR^{15}$; em que R^{15} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituído, heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído contendo até 5 heteroátomos de anel, ou heterociclo de 4-10 membros

opcionalmente substituído contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo consistindo de O, N, S, e formas oxidadas de N e S;

cada X, e X^5 representa um grupo lábil e são independentemente selecionados de Cl, Br, e I.

X^6 representa CR, N, O, S(O)x ; em que x é 0, 1, ou 2;

R^{71} é C_1-C_6 alquila;

Y^5 representa um grupo lábil selecionado de Cl, F, Br, I, OSO_2R^{17} e OSO_2Ar;

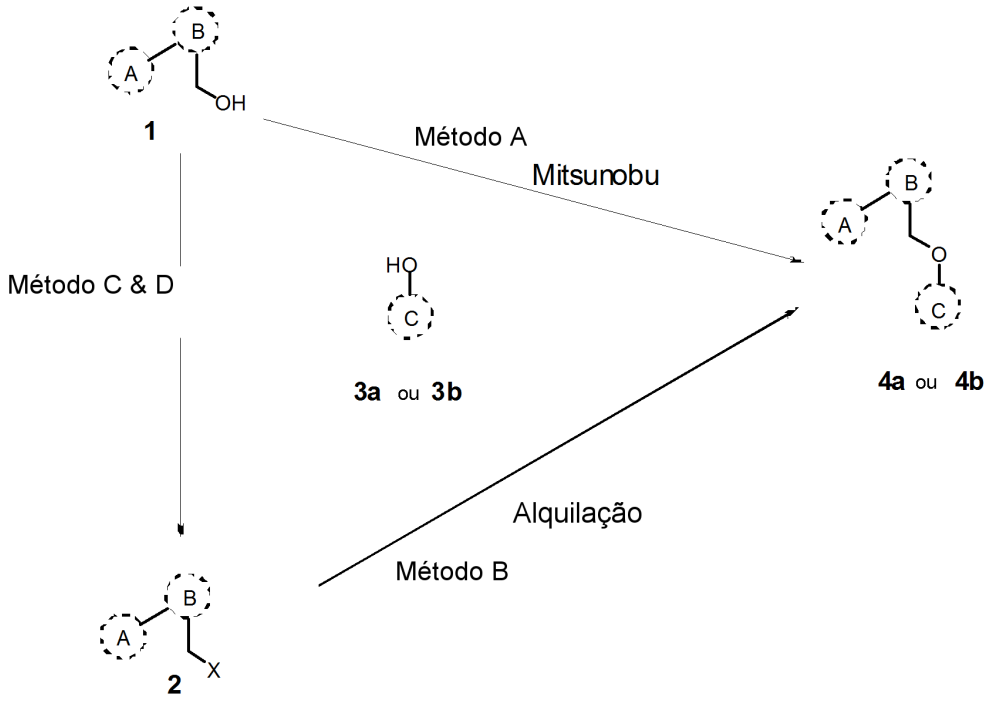
Ar é fenila opcionalmente substituído com 1-3 halo e/ou C_1-C_4 alquila;

n é 0, 1, ou 2; e

Quando variáveis já usadas nas estruturas aqui apresentadas acima são usadas nos esquemas, o contexto torna inequívoco qual a variável a que se refere.

Esquemas Sintéticos Gerais

Esquema 1



[0123] Método geral A (Esquema 1) para a preparação de análogos ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de álcool de metileno substituído (1) e derivados hidroxil (hetero)aril aldeído (3a/3b). Uma mistura de derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**3a/3b**) (0,1-2 mmol) com álcool de metileno substituído (**1**) (0,8 até 1,2 eq) e PPh_3 (1-1,5 eq) em THF anidro (1-10 mL) foi agitada sob nitrogênio até à dissolução completa. A solução foi esfriada para 0 °C em um banho de gelo e DIAD ou DEAD (1,1 eq) em THF ou tolueno foi adicionado gota a gota ao longo de um período de 1-20 minutos. O banho de esfriamento com gelo foi deixado expirar ao longo de 90 minutos e a mistura foi agitada à TA por 2-48 horas. A mistura foi agitada por 10 minutos, então foi filtrada em uma almofada de sílica. A sílica foi lavada com 2-20 mL de acetato de etila. Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi seco em alto vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel.

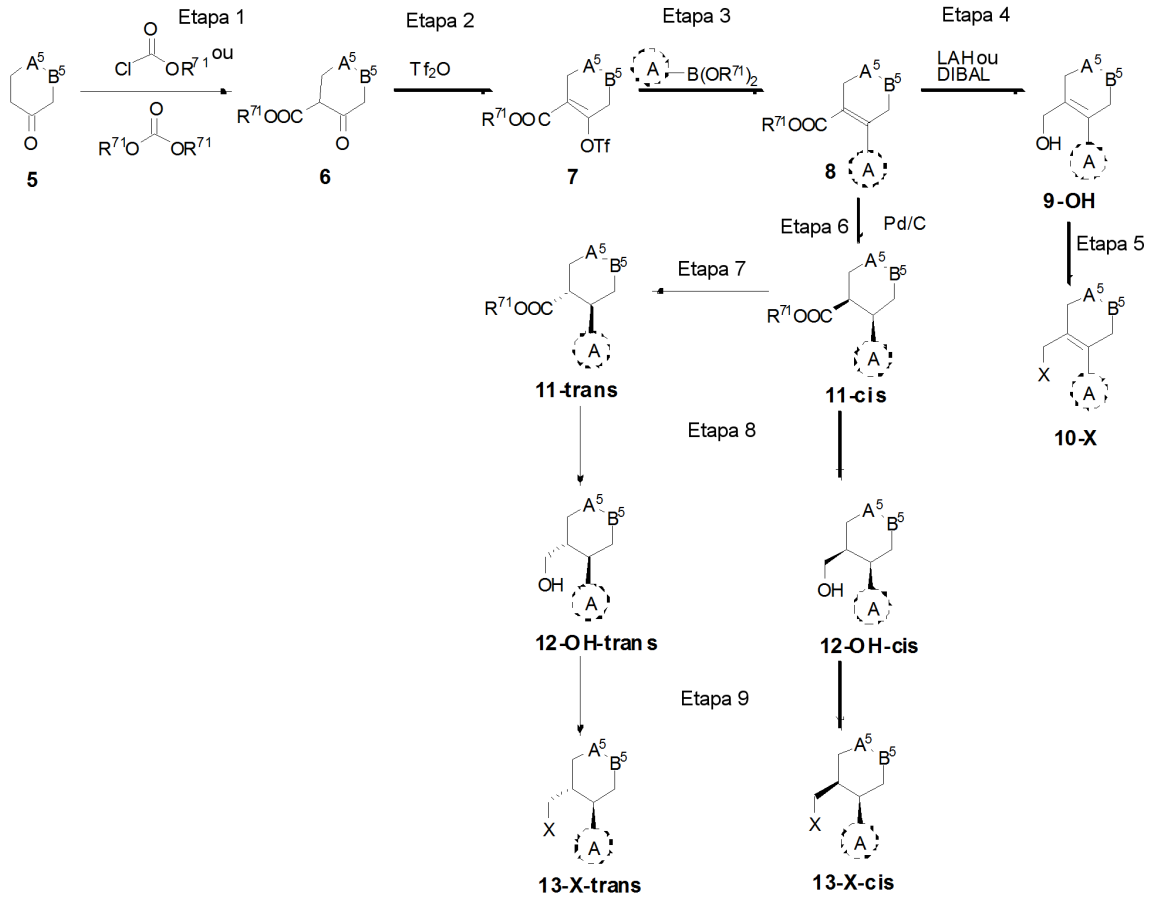
[0124] Método geral A (Esquema 1) para a preparação de análogos ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de haleto de metileno

substituído (2) e derivados hidroxil (hetero)aril aldeído (3a/3b). Uma mistura de derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**3a/3b**) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), cloreto ou brometo de metileno substituído (**2**) (1 eq), e K_2CO_3 (2-5 eq.) (também pode ser adicionada uma quantidade catalítica de NaI ou Bu_4NI) em DMF ou acetonitrila (1 até 10 mL) foi agitada à TA ou aquecida até 120 ^oC por 0,5-8 horas sob atmosfera de nitrogênio. Na manipulação A, adicionou-se água à mistura reacional, o produto precipitado foi recolhido, lavado com água, e então sujeito a purificação por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel. Na manipulação B (para produtos que não precipitaram), adicionou-se HCl diluído ou NH_4Cl aquoso a 0 ^oC para ajustar o pH para ~7, a mistura reacional foi submetida a partição entre acetato de etila ou diclorometano e cloreto de sódio aquoso e a camada orgânica foi separada, seca, e o solvente foi removido sob vácuo, dando origem a produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel automatizada usando uma mistura apropriada de solventes (por exemplo, acetato de etila/hexanos).

[0125] Método geral C para a preparação de cloreto de metileno substituído (2a). A uma solução de álcool de metileno substituído (**1**) (0,1 até 2 mmol) em DCM (1-10 mL) adicionou-se $SOCl_2$ gota a gota (2 eq até 5 eq) a 0 ^oC ou TA. A mistura reacional foi agitada à TA por 10 minutos até 6 horas, ou até a reação ser considerada completada (LC/MS). A mistura reacional é concentrada até à secura em um rotavapor. O resíduo de cloreto bruto foi suspenso em tolueno, sonicado e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, dando origem ao cloreto de metileno substituído (**2**), habitualmente na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Alternativamente, uma solução de Na_2CO_3 aquoso 1 N é então adicionada para produzir uma solução de pH~ 8. A mistura foi extraída com DCM (3 x10-50 mL), foi seca em sulfato de sódio, e concentrada no cloreto de metileno substituído bruto (**2a**), que então é purificado por cromatografia em

coluna em sílica gel (0-100 % de acetato de etila-hexanos).

[0126] Método geral D para a preparação de brometo de metileno substituído (2b). A uma solução de álcool de metileno substituído (**1**) (0,1 até 2 mmol) em DCM (1-10 mL) adicionou-se $Ph_3P\ Br_2$ gota a gota (2 eq até 5 eq) a 0 °C ou TA. A mistura reacional foi agitada à TA por 10 minutos até 2 horas, ou até a reação ser considerada completada (LC/MS). A mistura reacional é concentrada até à secura em um rotavapor. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (0-100 % de acetato de etila-hexanos), dando origem ao brometo puro **2b**.

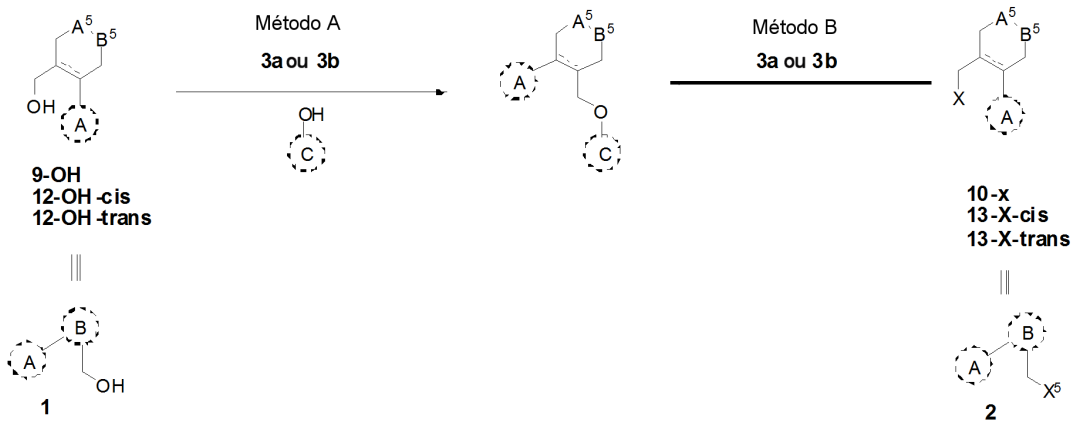


[0127] Método geral E (Esquema 2) para a preparação dos derivados de metileno heterocíclicos 9, 10, 12 e 13. A condensação do análogo de cetona heterocíclica **5** com clorformato ou carbonato de

dialquila origina o éster de beta-cetona (hetero)cíclico **6** (Etapa 1). O éster de cetona **6** é convertido no intermediário triflato **7** por tratamento com um agente de triflação (por exemplo, anidrido tríflico) na presença de uma base orgânica, como base de Hunig (Etapa 2). O acoplamento de Suzuki do triflato **7** com um ácido ou éster borônico origina carboxilato de heterociclohexeno **8** (Etapa 3). A redução subsequente do grupo éster por LAH ou DIBAL origina o álcool **9-OH** correspondente (Etapa 4). A reação adicional do álcool **9-OH** com cloreto de tionila, Ph_3PBr_2 (ou CBr_4-Ph_3P ou PBr_3), ou cloreto de alquil/aril sufonila produz o correspondente cloreto, brometo ou sulfonato **10-X** (Etapa 5).

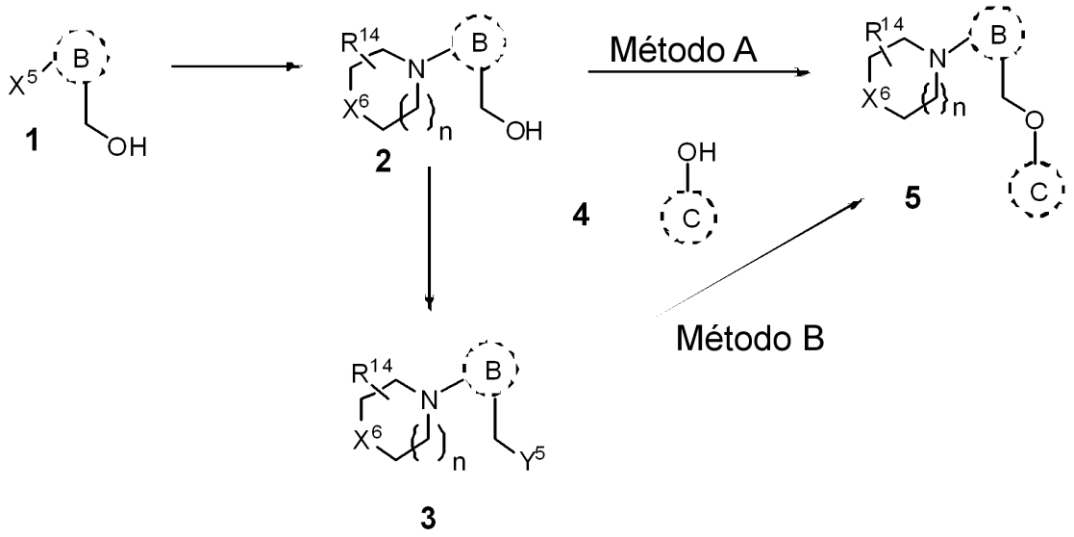
[0128] Alternativamente, a ligação dupla do carboxilato de heterociclohexeno **8** é reduzida, dando origem ao carboxilato de *cis*-heterociclohexano **11-cis** sob condições de hidrogenação catalisada por paládio (Etapa 6). A redução do grupo éster de **11-cis** por LAH ou DIBAL origina o cis-álcool **12-OH-cis** (Etapa 8). A conversão do álcool **12-OH-cis** em seu cloreto, brometo ou sulfonato (como mesilato, tosilato) **13-X-cis** pode ser efetuada por reação com cloreto de tionila, ou Ph_3PBr_2, ou cloreto de sufonila (como cloreto de mesila ou cloreto de tosila) (Etapa 9). O carboxilato de *cis*-ciclohexano **11-cis** também pode ser isomerizado no trans-isômero **11-trans** termodinamicamente mais estável pelo tratamento com uma solução de alcóxido alcoólico (por exemplo, etóxido). Analogamente, a transformação do éster **11-trans** no álcool **12-trans** e haleto **13-X-trans** é efetuada aplicando as condições da Etapa 8 e Etapa 9 (Esquema 2) similares a estas para os correspondentes isômeros cis.

Esquema 3



[0129] O acoplamento dos derivados metileno (hetero)cíclico **9**, **10, 12** e **13** aos derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**3a/3b**) (Esquema 3) pelo método geral A ou B origina os correspondentes análogos ariloxi/heteroariléter (**4c** e **4d**).

[0130] De modo similar, análogos heterocíclicos N-ligados (composto **5**, Esquema 4) também podem ser sintetizados a partir de procedimentos de aminação desenvolvidos por Buchwald e Hartwig.



[0131] As sínteses dos pró-fármacos de éster começam com o ácido carboxílico livre contendo a amina terciária. O ácido livre é ativado

para a formação do éster em um solvente aprótico e então reage com um grupo álcool livre na presença de uma base inerte, como trietil amina, para proporcionar o pró-fármaco de éster. Condições de ativação para o ácido carboxílico incluem a formação do cloreto de ácido usando cloreto de oxalila ou cloreto de tionila em um solvente aprótico, opcionalmente com uma quantidade catalítica de dimetil formamida, seguido de evaporação. Exemplos de solventes apróticos incluem, mas não estão limitados a cloreto de metileno, tetrahidrofurano, e similares. Alternativamente, as ativações podem ser realizadas *in situ* usando reagentes como BOP (hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio), e similares (ver Nagy et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376) seguido de reação com o álcool livre. O isolamento dos produtos éster pode ser efetuado por extração com um solvente orgânico, como acetato de etila ou cloreto de metileno, contra uma solução aquosa ligeiramente acídica; seguido de tratamento com base da fase aquosa acídica de modo a torná-la básica; seguido de extração com um solvente orgânico, por exemplo, acetato de etila ou cloreto de metileno; evaporação da camada de solvente orgânico; e recristalização a partir de um solvente, como etanol. Opcionalmente, o solvente pode ser acidificado com um ácido, como HCl ou acético ácido, para proporcionar um respectivo sal farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, a reação bruta pode ser passada por uma coluna de troca iônica contendo grupos ácido sulfônico na forma protonada, lavada com água desionizada, e eluída com amônia aquosa; seguido de evaporação.

[0132] Ácidos livres adequados contendo a amina terciária estão disponíveis no mercado, como ácido 2-(N-morfolino)-propiônico, N,N- dimetil-beta-alanina, e similares. Ácidos não comerciais podem ser sintetizados de um modo direto via procedimentos comuns da literatura.

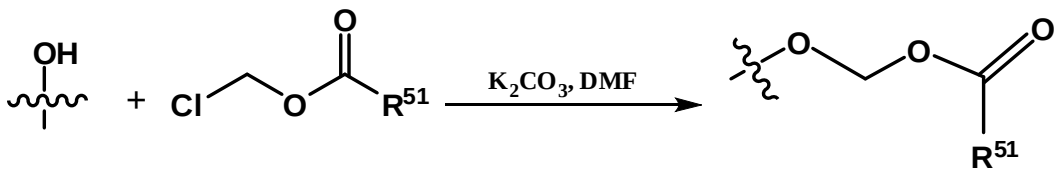
[0133] Pró-fármacos de carbonato e carbamato podem ser

preparados de um modo análogo. Por exemplo, amino álcoois e diaminas podem ser ativados usando agentes ativadores, como fosgênio ou carbonil di-imidazol, originando carbonatos ativados, que por sua vez podem reagir com o álcool e/ou o grupo hidroxi fenólico dos compostos usados aqui, originando pró-fármacos de carbonato e carbamato.

[0134] Vários grupos protetores e métodos de síntese a eles relacionados que podem ser usados ou adaptados para preparar compostos da invenção podem ser adaptados das referências Testa et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, junho 2003, Wiley- VCH, Zurique, 419-534 e Beaumont et al., Curr. Drug Metab. 2003, 4:461-85.

[0135] O **Esquema 5** embaixo proporciona um método de síntese de uma versão aciloximetila de um pró-fármaco por adaptação de um método da referência Sobolev et al., 2002, J. Org. Chem. 67:401-410.

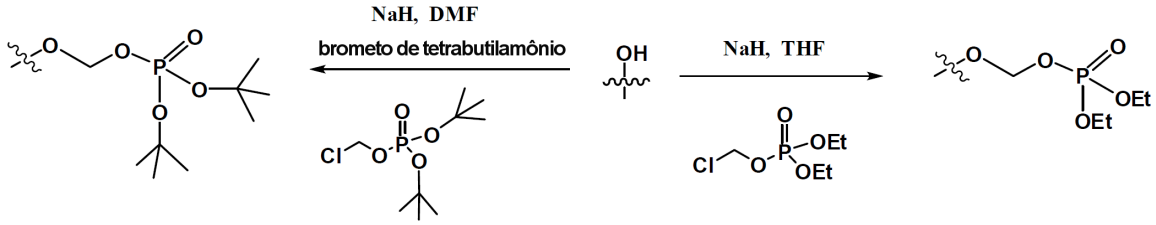
Esquema 5



em que R^{51} é C_1-C_6 alquila.

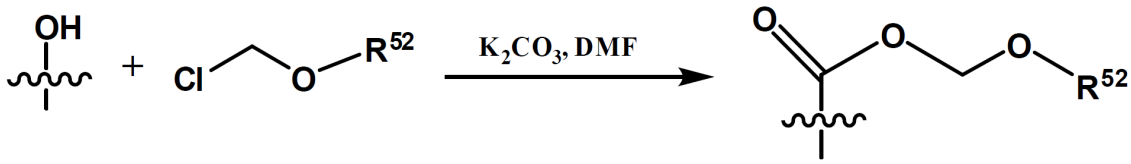
[0136] O **Esquema 6** embaixo proporciona um método de síntese de uma versão fosfono-oximetila de um pró-fármaco por adaptação de um método de Mantyla et al., 2004, J. Med. Chem. 47:188-195.

Esquema 6



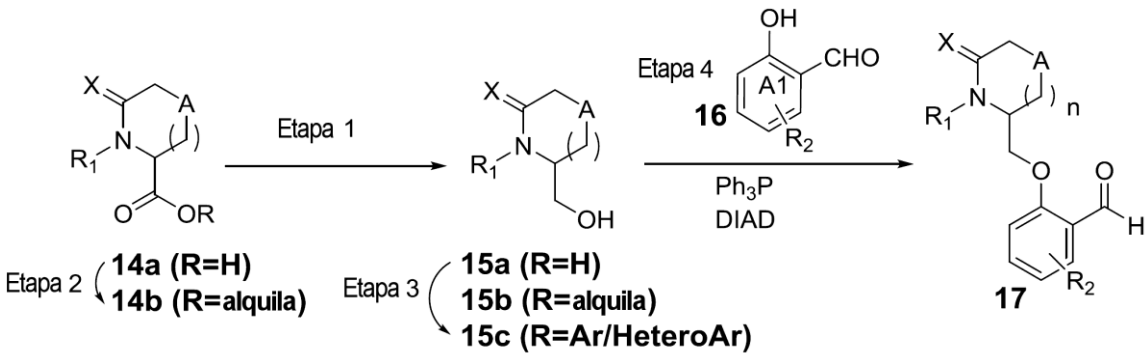
[0137] O **Esquema 7** embaixo proporciona um método de síntese de uma versão alquiloximetila de um pró-fármaco

Esquema 7



em que R^{52} é C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_3-C_9 heterociclila, C_6-C_{10} arila, ou C_3-C_9 heteroarila.

Esquema 8



[0138] Compostos da estrutura **17** podem ser sintetizados via o esquema de síntese geral 8. A redução do derivado ácido carboxílico **14** origina o análogo hidroximetila, que pode ser N-derivatizado via reação de N-arilação mediada por cobre (CuI, Ar-I, base como N,N-dimetiletilenodiamina e fosfato de potássio, calor) para originar o intermediário hidroximetila chave **15**. O acoplamento de **15** ao fenol

aldeído **16** produz o análogo aldeído desejado **17** via condições típicas de Mitsunobu usando trifenilfosfina ou trifenilfosfina suportada em polímero.

[0139] Método geral etapa 1 – redução do derivado ácido carboxílico 14 em álcool metílico 15: A uma suspensão do ácido carboxílico **14**(1-10 mmol) em MeOH ou EtOH (2-10 mL) a 0 °C adicionou-se $SOCl_2$ (1,5 eq). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1-12 horas, foi concentrada para remover todos os solventes, seca sob alto vácuo para originar o correspondente éster de metila ou etila. O éster foi dissolvido em MeOH ou EtOH (5-30 mL), a esta solução adicionou-se $NaBH_4$ (1-4 eq) a 0 °C, a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por mais 1-24 horas. A mistura foi interrompida com NH_4Cl Saturado, os insolúveis foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, dando origem ao composto hidroximetileno correspondente **15**.

[0140] Método geral etapa 2 – N-alquilação (14a em 14b): O carboxilato **14a** (R_1=H) pode ser primeiramente alquilado e então reduzido, originando o análogo N-alquil hidroximetileno **14b** (R_1=alquila). Em um procedimento típico, o carboxilato **14a** (1-10 mmol) é primeiramente dissolvido em DMF (2-20 mL); a este adicionou-se então uma base, como NaH ou Cs_2CO_3 (1-1,2 eq), seguido da adição de haleto de alquila (por exemplo, BnBr) (0,9-1,5 eq). A reação foi deixada prosseguir à temperatura ambiente de aquecimento a 40 até 115 °C por 0,5 até 24 horas. Na manipulação A, adicionou-se água à mistura reacional, o produto precipitado foi recolhido, lavado com água, e então sujeito a purificação por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel. Na manipulação B (para produtos que não precipitaram), HCl diluído ou NH_4Cl aquoso foi adicionado a 0 °C para ajustar o pH para ~7, a mistura reacional foi submetida a partição entre acetato de etila ou

diclorometano e cloreto de sódio aquoso e a camada orgânica foi separada, seca, e o solvente foi removido sob vácuo, dando origem ao produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel automatizada, reação apropriada mistura de solventes (por exemplo, acetato de etila/hexanos).

[0141] Método geral etapa 3 – N-Arilação mediada por cobre de 15a em 15c: Para aminas cíclicas (X=H, H), a uma solução de composto hidroximetileno **15a** (1-10 mmol) e hetero(aril) iodeto (1-1,5 eq) em iPrOH (0,5-10 mL) foi adicionado etileno diol (1,3 eq) e CuI (6,7 % molar), seguido de K_3PO_4 (1,3 eq), então foi desgaseificada e aquecida a 88 °C por 6-24 horas.

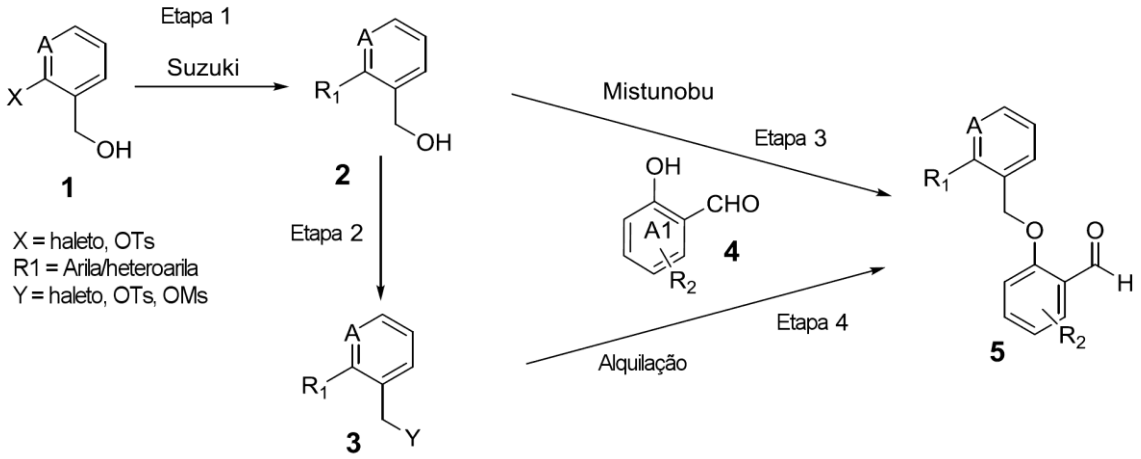
Alternativamente, para lactamas (X=O), a uma solução de composto hidroximetileno **15a** (1-10 mmol) e hetero(aril) iodeto (1-1,5 eq) em Dioxano (2-20 mL) foi adicionado CuI (0,17 eq), N,N-dimetiletilenodiamina (0,17 eq), K_3PO_4 (1,7 eq), então foi desgaseificada e aquecida a 100 °C por 6-48 horas.

[0142] Manipulação para ambos os procedimentos: a mistura reacional foi esfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e água, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, obtendo-se o composto N-aril/heteroarila **15c**.

[0143] Método geral C – condições de Mitsunobu Uma mistura de derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**17**) (0,1-2 mmol) com álcool de metileno substituído (**16**) (0,8 até 1,2 eq) e PPh_3 (suportado em polímero) (1-1,5 eq) em THF anidro (1-10 mL) foi agitada sob nitrogênio até à dissolução completa. A solução foi esfriada para 0 °C em um banho de gelo e DIAD ou DEAD (1,1 eq) em THF ou tolueno foi adicionado gota

a gota ao longo de um período de 1-20 minutos. O banho de esfriamento com gelo foi deixado expirar ao longo de 90 minutos e a mistura foi agitada à TA por 2-48 horas. A mistura foi filtrada em uma almofada de sílica. A sílica foi lavada com 2-20 mL de acetato de etila. Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi seco em alto vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel.

Esquema 9



[0144] Método geral etapa 1 (Esquema 9) para a preparação de álcool de metileno substituído (2) por reação de acoplamento de Suzuki. A uma solução de (2-cloropiridin-3-il)metanol ou (2-bromopiridin-3-il)metanol (1-100 mmol) e ácido ou éster borônico apropriado (0,8 até 1,5 eq) em dioxano (2-200 mL) adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio (3 eq) em água (1-100 mL), seguido da adição de $Pd(dppf)Cl_2$ (5 até 10 % molar). Após aquecimento a 100 ºC por 4-24 horas, a mistura reacional foi esfriada e diluída com EtOAc, camada orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna.

[0145] Método geral etapa 2 (Esquema 9) para a

preparação de cloreto de metileno substituído (3a). A uma solução de álcool de metileno substituído (**2**) (0,1 até 2 mmol) em DCM (1-10 mL) adicionou-se $SOCl_2$ gota a gota (2 eq até 5 eq) a 0 ^oC ou t.a. A mistura reacional foi agitada à t.a. por 10 minutos até 6 horas, ou até a reação ser considerada completada (LC/MS). A mistura reacional é concentrada até à secura em um rotavapor. O resíduo de cloreto bruto foi suspenso em tolueno, sonicado e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, dando origem ao cloreto de metileno substituído (**3a**), habitualmente na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Alternativamente, uma solução de Na_2CO_3 aquoso 1 N é então adicionada para produzir uma solução de pH~ 8. A mistura foi extraída com DCM (3 x10-50 mL), foi seca em sulfato de sódio, e concentrada no cloreto de metileno substituído bruto (**3a**), que então é purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (0-100 % de acetato de etila-hexanos).

[0146] Método geral 2 (Esquema 9) para a preparação de brometo de metileno substituído (3b). A uma solução de álcool de metileno substituído (**2**) (0,1 até 2 mmol) em DCM (1-10 mL) adicionou-se Ph_3P Br_2 gota a gota (2 eq até 5 eq) a 0 ^oC ou t.a. A mistura reacional foi agitada à t.a. por 10 minutos até 2 horas, ou até a reação ser considerada completada (LC/MS). A mistura reacional é concentrada até à secura em um rotavapor. O resíduo purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (0-100 % de acetato de etila-hexanos), dando origem ao brometo puro **3b**.

[0147] Método geral etapa 3 (Esquema 9) para a preparação de análogos ariloxi/heteroariléter (5) a partir de álcool de metileno substituído (2) e derivados hidroxil (hetero)aril aldeído (4). Uma mistura de derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**4**) (0,1-2 mmol) com álcool de metileno substituído (**2**) (0,8 até 1,2 eq) e (suportado em polímero)/PPh_3 (1-1,5 eq) em THF anidro (1-10 mL) foi agitada sob

nitrogênio até à dissolução completa. A solução foi esfriada para 0 °C em um banho de gelo e DIAD ou DEAD (1,1 eq) em THF ou tolueno foi adicionado gota a gota ao longo de um período de 1-20 minutos. O banho de esfriamento com gelo foi deixado expirar ao longo de 90 minutos e a mistura foi agitada à TA por 2-48 horas. A mistura foi agitada por 10 minutos, então foi filtrada em uma almofada de sílica. A sílica foi lavada com 2-20 mL de acetato de etila. Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi seco em alto vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel.

[0148] Método geral etapa 4 (Esquema 9) para a preparação de análogos ariloxi/heteroariléter (5) a partir de haleto de metileno substituído (3) e derivados hidroxil (hetero)aril aldeído (4). Uma mistura de derivados hidroxil (hetero)arilaldeído (**4**) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), cloreto ou brometo de metileno substituído (**3**) (1 eq), e K_2CO_3 (2-5 eq.) (também pode ser adicionada uma quantidade catalítica de NaI ou Bu_4NI) em DMF, acetonitrila, NMP ou DMSO (1 até 10 mL) foi agitada à TA ou aquecida até 120 °C por 1-24 horas sob atmosfera de nitrogênio. Na manipulação A, adicionou-se água à mistura reacional, o produto precipitado foi recolhido, lavado com água, e então sujeito a purificação por HPLC preparativa ou cromatografia "flash" em sílica gel. Na manipulação B (para produtos que não precipitaram), adicionou-se HCl diluído ou NH_4Cl aquoso a 0 °C para ajustar o pH para ~7, a mistura reacional foi submetida a partição entre acetato de etila ou diclorometano e cloreto de sódio aquoso e a camada orgânica foi separada, seca, e o solvente foi removido sob vácuo, dando origem ao produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel automatizada usando uma mistura apropriada de solventes (por exemplo, acetato de etila/hexanos).

Exemplos

[0149] Nos exemplos embaixo bem como ao longo do pedido,

as seguintes abreviaturas têm os significados seguintes. Se não forem definidos, os termos têm seus significados genericamente aceites.

°C	=	graus Celsius
TA	=	Temperatura ambiente
min	=	minuto(s)
h	=	hora(s)
µL	=	Microlitro
mL	=	Mililitro
mmol	=	Milimole
eq	=	Equivalente
mg	=	Miligrama
ppm	=	Partes por milhão
atm	=	Pressão atmosférica
MS	=	Espectrometria de massa
LC-MS	=	Cromatografia líquida–espectrometria de massa
HPLC	=	Cromatografia líquida de alto desempenho
NMR	=	Ressonância magnética nuclear
Sat./sat.		Saturado
MeOH	=	Metanol
EtOH	=	Etanol
EtOAc	=	Acetato de etila
Et_3N	=	Trietilamina
ACN	=	Acetonitrila
Ac_2O	=	Anidrido acético
$Na(OAc)_3BH$	=	Triacetoxi borohidreto de sódio
PBr_3	=	Tribrometo de fósforo
Ph_3P	=	Trifenilfosfina
Ph_3PBr_2	=	Dibrometo de trifenilfosfina
CBr_4		Tetrabromometano
DMF	=	N, N-Dimetilformamida

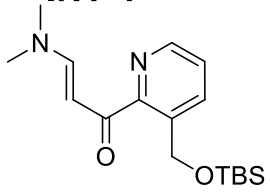
DCM	=	Diclorometano
LAH/ $LiAlH_4$	=	Hidreto de lítio e alumínio
THF	=	Tetrahidrofurano
DIBAL	=	Hidreto de di-isobutilalumínio
DIAD	=	Azodicarboxilato de di-isopropila
DEAD	=	Azodicarboxilato de dietila
DIPEA	=	N,N-Di-isopropiletilamina
Tf_2O	=	Anidrido trifluormetanossulfônico (tríflico)
$Pd(dppf)Cl_2$	=	[1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II), complexo

[0150] Os seguintes exemplos são apresentados com o propósito de ilustrar várias modalidades da invenção e não é pretendido que limitem a presente invenção de modo nenhum. Os presentes exemplos, juntamente com os métodos descritos aqui, são presentemente representativos de modalidades preferenciais, são exemplares, e não é pretendido que sejam limitações do escopo da invenção. Alterações nos mesmos e outros usos que estão abrangidos no espírito da invenção definida pelo escopo das reivindicações ocorrerão aos peritos na técnica.

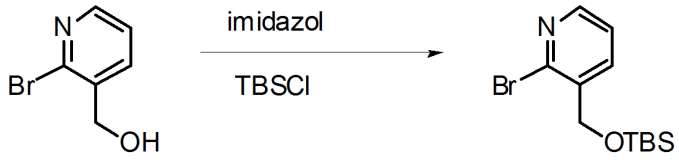
Procedimentos Experimentais para Intermediários

[0151] (E)-1-(3-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**INT-1**)

INT-1

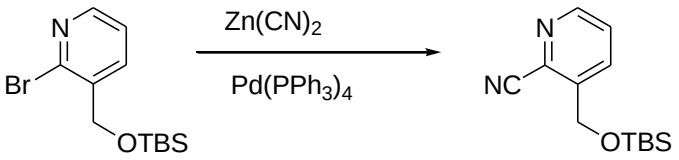


Etapa 1



[0152] A uma mistura de (2-bromopiridin-3-il)metanol (20,0 g, 106,4 mmol, 1 eq.; referência ao exemplo 14) e imidazol (14,5 g, 212,8 mmol, 2 eq.) em DMF (50,0 mL) adicionou-se TBSCl (19,2 g, 150,7 mmol, 1,2 eq.) à TA. A mistura foi agitada à TA por 1 hora e foi diluída com uma mistura de água (100 mL) e EtOAc (300 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de $NH_4Cl_{(sat.)}$ e salmoura, foi seca em Na_2SO_4, concentrada, e purificada em sílica gel usando 10 % de EtOAc/hexanos como eluente, originando 2-bromo-3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridina (30,1 g, 94 %) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) m/z 302,0 $[M+H]^+$.

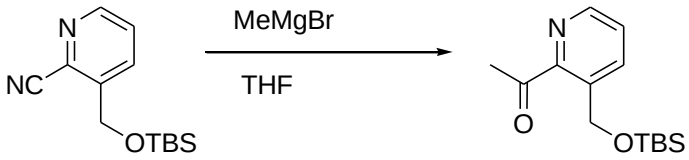
Etapa 2



[0153] Uma mistura de 2-bromo-3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridina (30,1 g, 100,0 mmol, 1 eq.) e $Zn(CN)_2$ (23,5 g, 200,0 mmol, 2,0 eq.) em DMF (100,0 mL) foi purgada com N_2 por 5 minutos e adicionou-se $Pd(PPh_3)_4$ (5,78 g, 5,0 mmol, 0,05 eq.). A mistura foi aquecida a 120 °C por 2 horas sob N_2, foi esfriada, filtrada, concentrada, e purificada em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)picolinonitrila (20,4 g, 82 %) na forma de um óleo

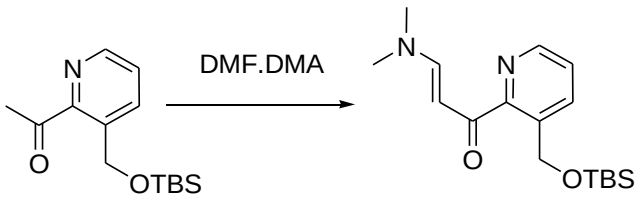
incolor. MS (ESI) m/z 249,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:



[0154] Adicionou-se brometo de metilmagnésio (3 M/éter, 41,0 mL, 123,4 mmol) a uma solução agitada de 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)picolinonitrila (20,4 g, 82,25 mmol) em THF (100,0 mL) a -78 ^oC. A mistura reacional foi aquecida para a TA, foi interrompida com solução aquosa de ácido cítrico, e extraída com EtOAc (50 mL) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de $NaHCO_{3\ (sat)}$ e salmoura, foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando uma mistura de EtOAc/hexanos como eluente, originando 1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)etanona (12,9 g, 59 %) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) m/z 266,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

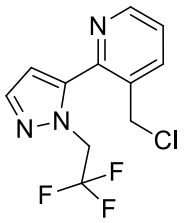


[0155] 1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)etanona (10,8 g, 40,75 mmol) em dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (15,0 mL) foi aquecido para o refluxo por 3 dias. A mistura foi

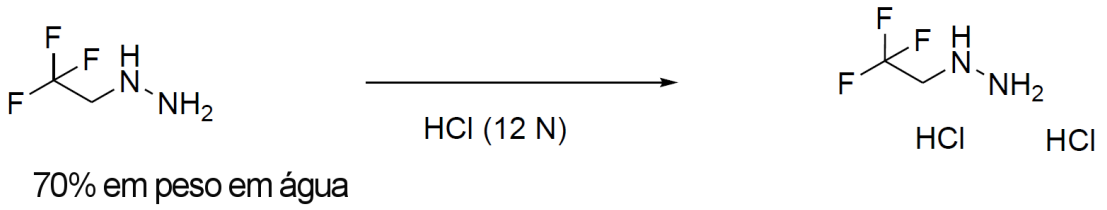
concentrada e usada na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) m/z 321,1 $[M+H]^+$.

[0156] *Preparação de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (**INT-2**).*

INT-2



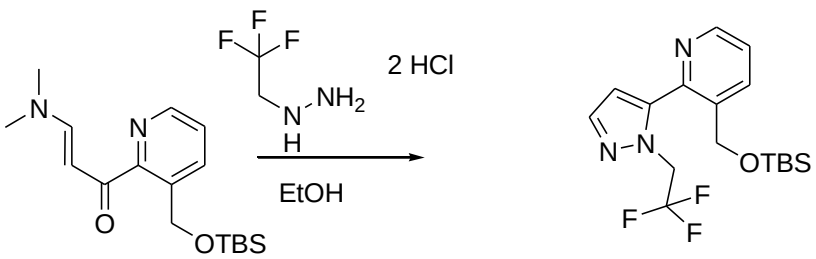
Etapa 1:



70% em peso em água

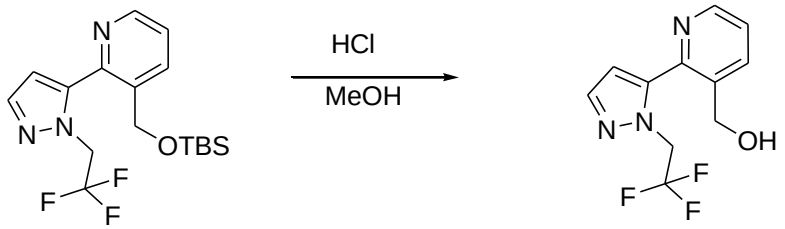
[0157] A (3,3,3-trifluoretil)hidrazina (25 g, 50 % em peso em água,153,5 mmol, 1 eq.) em um balão de fundo redondo (250 mL) adicionou-se HCl (12 N, 25,6 mL, 307,0 mmol, 2 eq.). A mistura foi concentrada, originando dicloridrato de (3,3,3-trifluoretil)hidrazina (1,07 g) na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) m/z 115,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:



[0158] A *(E)*-1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto acima, 5,91 g, 18,44 mmol, 1 eq.) em EtOH (20 mL) adicionou-se dicloridrato de (3,3,3-trifluoretil)hidrazina (4,13 g, bruto acima, 22,13 mmol, 1,2 eq.) à TA. A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 hora, foi concentrada, e diluída com EtOAc (50 mL) e solução de $NaHCO_{3(sat)}$ (10 mL). As camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (5,90 g; 86 % para as 2 etapas). MS (ESI) m/z 372,2 $[M+H]^+$.

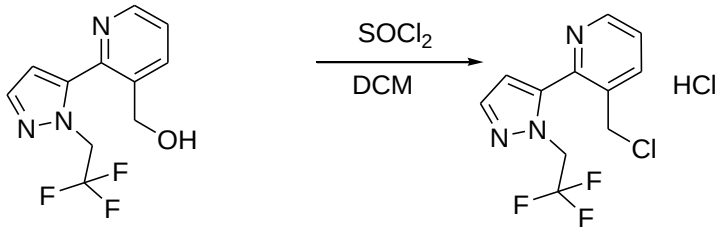
Etapa 3:



[0159] A 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (5,91 g, 15,93 mmol) em MeOH (20 mL) adicionou-se HCl (4 N, 8,0 mL). A mistura foi agitada à TA por 1 hora, foi concentrada, e diluída com EtOAc (50 mL) e solução de $NaHCO_{3(sat)}$ (10 mL). As camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando (2-(1-(3,3,3-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (4,1 g, rendimento quantitativo) na forma de um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H),

1,76 (s, 1H). MS (ESI) m/z 258,1 $[M+H]^+$.

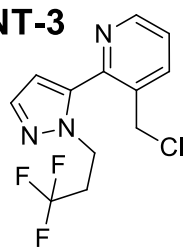
Etapa 4:



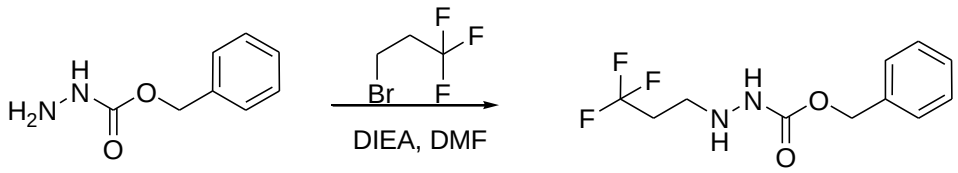
[0160] A (2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (408 mg, 1,59 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (1,5 mL) à TA. A mistura reacional foi agitada à TA por 4 horas e foi concentrada até à secura. O sólido bruto foi suspenso em tolueno e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, originando cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (498 mg) na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0161] *Preparação de 3-(clorometil)-2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (**INT-3**).*

INT-3

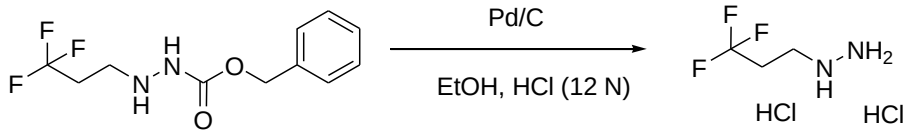


Etapa 1:



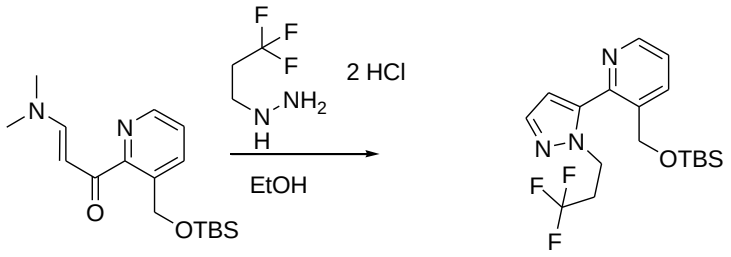
[0162] A uma mistura de hidrazinocarboxilato de benzila (5,0 g, 30,3 mmol, 1 eq.) e DIEA (15,0 mL, 90,9 mmol, 3 eq.) em DMF (20 mL) adicionou-se brometo de 3,3,3-trifluorpropila (10,7 g, 60,6 mmol, 2 eq.) à TA. A mistura foi aquecida a 80 °C por 20 horas, foi concentrada, e purificada em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, dando origem a 2-(3,3,3-trifluorpropil) hidrazinocarboxilato de benzila (4,2 g; 53 %) na forma de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 – 7,17 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,00 (dd, *J* = 12,2, 7,1 Hz, 2H), 2,17 (qt, *J* = 10,8, 7,3 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 263,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:



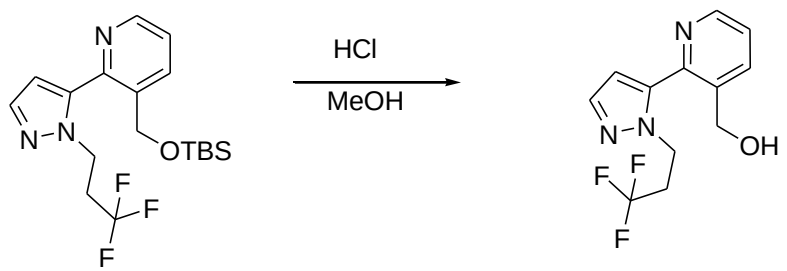
[0163] A 2-(3,3,3-trifluorpropil)hidrazinocarboxilato de benzila (1,7 g, 6,49 mmol, 1 eq.) em uma mistura de EtOH (30 mL) adicionaram-se Pd/C (1,0 g) e HCl (12 N, 2,0 mL). A mistura foi carregada com H_2 (60 psi), foi agitada à TA por 1 hora, filtrada, e concentrada, originando dicloridrato de (3,3,3-trifluorpropil)hidrazina (1,07 g) na forma de um sólido amarelo. MS (ESI) m/z 129,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:



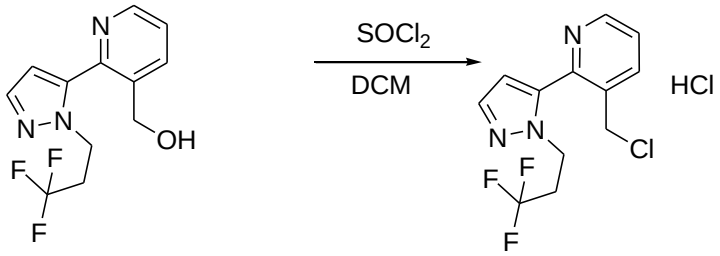
[0164] A *(E)*-1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto acima, 1,73 g, 5,41 mmol, 1 eq.) em EtOH (10 mL) adicionou-se dicloridrato de (3,3,3-trifluorpropil)hidrazina (1,30 g, bruto acima, 6,49 mmol, 1,2 eq.) à TA. A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 hora, foi concentrada, e diluída com EtOAc (50 mL) e solução de $NaHCO_{3(sat)}$ (10 mL). As camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (1,58 g; 76 % para as 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 0,85 (s, 8H), -0,00 (s, 5H). MS (ESI) m/z 386,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:



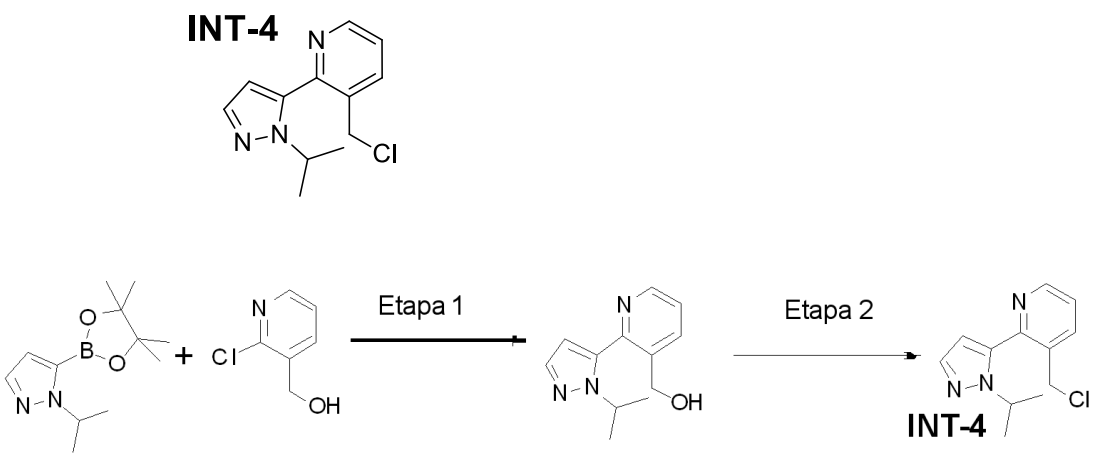
[0165] A 3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (1,58 g, 4,1 mmol) em MeOH (20 mL) adicionou-se HCl (4 N, 4,0 mL). A mistura foi agitada à TA por 1 hora, foi concentrada, e diluída com EtOAc (50 mL) e solução de $NaHCO_{3(sat)}$ (10 mL). As camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando (2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (1,1 g, 99 %) na forma de um óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 – 4,43 (m, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 1H). MS (ESI) m/z 272,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5:



[0166] A (2-(1-(2,2,2-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (140 mg, 0,52 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (2,0 mL) à TA. A mistura reacional foi agitada à TA por 4 horas e foi concentrada até à secura. O sólido bruto foi suspenso em tolueno e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, originando cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (498 mg) na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0167] *Preparação de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (**INT-4**).*

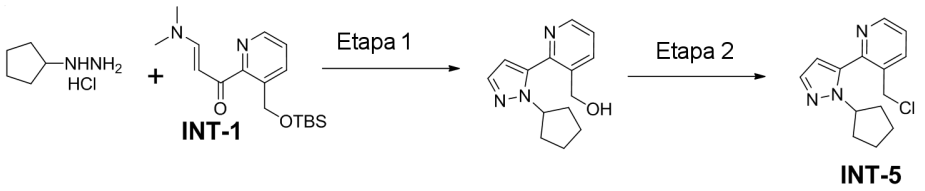


[0168] Etapa 1: A um balão de 500 mL contendo o boronato de pirazol (9,0 g, 38,1 mmol), 2-cloropiridina (5,47 g, 38,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ ([1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio) (1,39 g, 1,91 mmol, 5 % molar), e bicarbonato de sódio (9,61 g, 114,4 mmol, 3 equiv) adicionaram-se 100 mL de dioxano e 30 mL de água. A mistura foi aquecida sob nitrogênio a 100 ^oC por 12 horas. Então os solventes foram removidos em um rotavapor a 40 oC sob vácuo. O resíduo castanho resultante foi suspenso em 20 % EtOAc/DCM (60 mL), foi filtrado em uma almofada de sílica gel (15 g); lavado com 20 % EtOAc/DCM (4x20 mL). Os filtrados combinados foram concentrados, dando origem a um óleo castanho (13 g). O resíduo foi dissolvido em 10 % EtOAc/hexanos (20 mL) e carregado em uma coluna Biotage 100 g snap SiO2 e eluiu com EtOAc 0-50 %. Obteve-se (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol na forma de um óleo castanho claro (3,32 g, 40 %). MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$.

[0169] Etapa 2: A uma solução de (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol) (440 mg, 2,02 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (2 eq) a 0 ^oC. A mistura reacional foi agitada à TA por 15 minutos e foi concentrada até à secura. O sólido bruto foi suspenso em tolueno e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, originando cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (432 mg) na forma de um sólido quase branco,

que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) m/z 236,5 $[M+H]^+$.

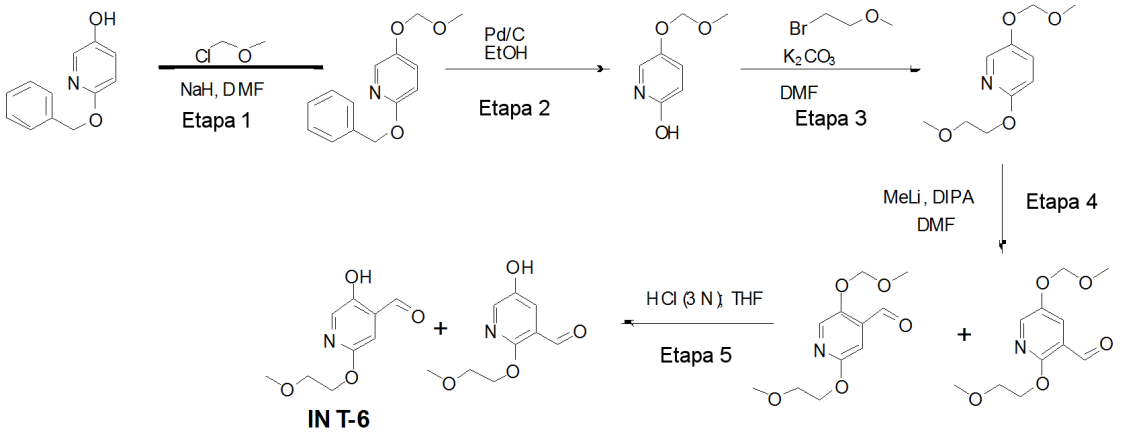
[0170] *Preparação de 3-(clorometil)-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridina (**INT-5**).*



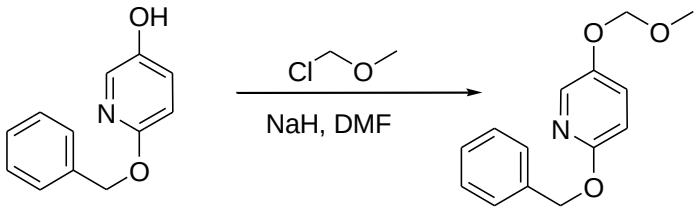
[0171] Etapa 1: A (E)-1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto, 3,205 g, 10,0 mmol, 1 eq.) em EtOH (30 mL) adicionou-se sal HCl de ciclopentilhidrazina (1,639 g, 12,0 mmol, 1,2 eq) à TA. A mistura foi aquecida a 80 °C por 2 horas, foi concentrada, e purificada em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando uma mistura de regio-isômeros, o menos polar (2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol foi obtido na forma de um óleo castanho claro (440 mg). MS (ESI) m/z 244,2 $[M+H]^+$.

[0172] Etapa 2: A uma solução de (2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (301 mg, 1,24 mmol) em DCM (3 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (3 eq) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à TA por 15 minutos (a reação ficou completada em 10 minutos por LCMS) e concentrada até à secura. O sólido bruto foi suspenso em tolueno e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, originando cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridina (305 mg) na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) m/z 262,2 $[M+H]^+$.

[0173] *Preparação de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído (**INT-6**).*

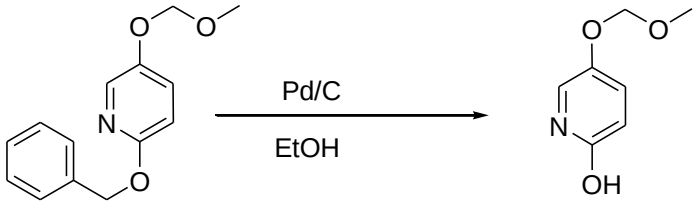


Etapa 1



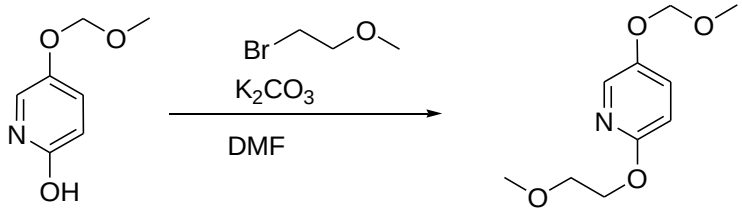
[0174] A uma solução de 6-(benziloxi)piridin-3-ol (2,0 g, 10 mmol, 1 eq.) em DMF (20 mL) adicionou-se NaH (60 % em óleo mineral; 0,6 g, 15 mmol, 1,5 eq.) a 0-5 °C em porções. Depois de completada a adição, a mistura continuou a ser agitada a 0-5 °C por 15 minutos, adicionou-se éter de clorometil metila (0,88 g, 11 mmol, 1,1 eq.), foi agitada a 0-5 °C por mais 20 minutos, e interrompida com solução de $NH_4Cl_{(sat.)}$. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando 25 % EtOAc/hexanos como eluente, originando 2-(benziloxi)-5-(metoximetoxi)piridina (2,1 g, 87 %) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) m/z 246,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2



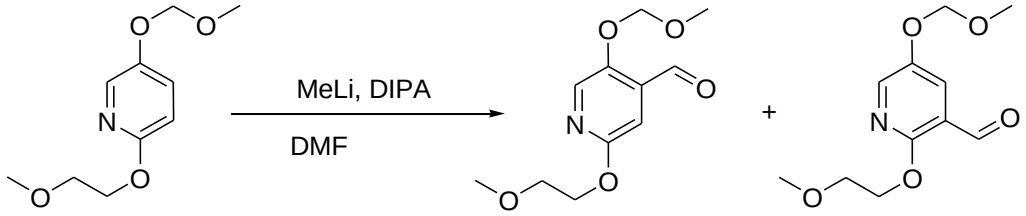
[0175] A 2-(benziloxi)-5-(metoximetoxi)piridina (1,8 g, 8,71 mol) em EtOH adicionou-se Pd/C (1,0 g). A mistura foi carregada com H_2 (15 psi), foi agitada à TA por 45 minutos, filtrada, e concentrada, originando 5-(metoximetoxi)piridin-2-ol (1,35 g, rendimento quantitativo) na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI) m/z 156,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3



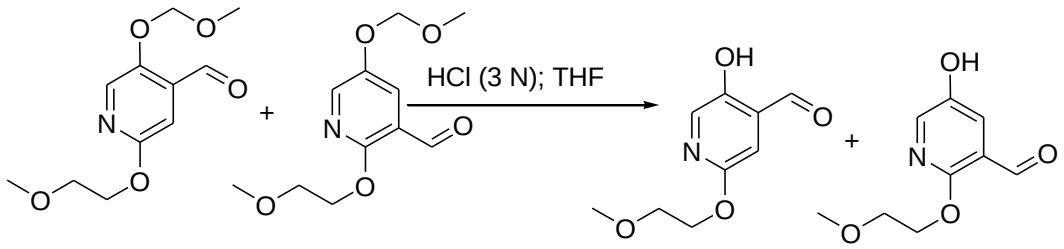
[0176] A uma mistura de 5-(metoximetoxi)piridin-2-ol (1,35 g, 8,71 mmol, 1 eq.) e K_2CO_3 (6,01 g, 43,6 mmol, 5,0 eq.) em DMF (30,0 mL) adicionou-se 1-bromo-2-metoxietano (3,61 g, 26,1 mmol, 3 eq.). A mistura foi aquecida a 60 °C por 2 horas, foi esfriada, filtrada, concentrada, e purificada em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (500 mg, 27 %) na forma de um óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,9, 3,0, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,9, 1,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). MS (ESI) m/z 214,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4



[0177] A uma mistura de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (1,34 g, 6,3 mol, 1 eq.) e di-isopropilamina (17,5 uL, 0,13 mmol, 0,02 eq.) em THF (50 mL) adicionou-se metil lítio (1,6 M/THF, 7 mL, 11,3 mol, 1,8 eq.) a -40 °C. Depois de completada a adição, a mistura foi aquecida para 0 °C, continuou-se a agitação a 0 °C por 3 horas, foi esfriada de novo para -40 °C, e adicionou-se DMF (0,83 mL, 11,3 mol, 1,8 eq.) lentamente. A mistura foi então agitada a -40 °C por 1 hora, interrompida com uma mistura de HCl (12 N, 12 mL) e THF (28 mL), aquecida para a TA, e adicionou-se água (20 mL). O pH da mistura foi ajustado para pH 8-9 com K_2CO_3 sólido. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando uma mistura de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)isonicotinaldeído e 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)nicotinaldeído (5/1, 1,27 g, 83,6 %) na forma de um óleo amarelo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (dd, *J* = 5,4, 3,9 Hz, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,77 – 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) e ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64 – 4,57 (m, 2H), 3,85 – 3,79 (m, *J* = 5,4, 4,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); MS (ESI) m/z 242,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5



[0178] A uma solução de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldeído (1,27 g, 5,29 mol) em THF (5 mL) adicionou-se HCl (3 N, 4 mL). A reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, foi esfriada para a TA, e diluída com água (5 mL). A mistura foi neutralizada para pH 7-8 com K_2CO_3 sólido e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos, originando 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído (630 mg, 60 %) e 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldeído (120 mg, 11 %). Dados para 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 198,1. Dados para e 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi) nicotinaldeído: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (l, 1H), 4,54 (dd, *J* = 5,4, 3,7 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 5,4, 3,7 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H); MS (ESI) m/z 198,1 $[M+H]^+$.

[0179] *Preparação de 2,6-dihidroxibenzaldeído (**INT-7**).*



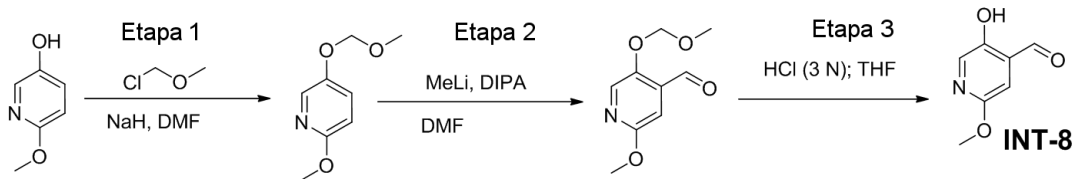
INT-7

[0180] Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras

de 3000 mL, foi colocada uma solução de $AlCl_3$ (240 g, 1,80 mol, 3,00 equiv) em diclorometano (1200 mL). Uma solução de 2,6-dimetoxibenzaldeído (100 g, 601,78 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano (800 mL) foi adicionada à mistura reacional gota a gota a 0 °C. A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente, e então foi interrompida com 200 mL de HCl diluído (2 M). A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:200-1:50) como eluente, dando origem a 40 g (48 %) de 2,6-dihidroxibenzaldeído na forma de um sólido amarelo.

^{1}HRMN (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,25(s, 2H), 10,25(s, 1H), 7,36(m, 1H), 6,36 (d, J=8,4Hz 2H); MS (ESI) m/z 139 $[M+H]^+$.

[0181] *Preparação de 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído (**INT-8**).*



[0182] Etapa 1: A uma solução de 6-metoxipiridin-3-ol (20 g, 0,16 mol) em DMF (200 mL) adicionou-se NaH (60 % em óleo mineral; 9,6 g, 0,24 mol) a 0-5 °C em porções. Depois de completada a adição, a mistura continuou a ser agitada a 0-5 °C por 15 minutos, seguido de mais éter de clorometil metila. A mistura foi agitada a 0-5 °C por mais 20 minutos e foi interrompida com $NH_4Cl_{(sat.)}$ aquoso. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e a camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, foi seca em Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica gel com 25 % EtOAc/hexanos como eluente, originando 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (24,1 g, 89,3 %) na forma de um óleo incolor. ^{1}H

RMN (400 MHz; $CDCl_3$) 7,97 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 170,1 $[M+H]^+$.

[0183] Etapa 2: A uma mistura de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (30 g, 0,178 mol) e di-isopropilamina (507 uL, 3,6 mmol) em THF (500 mL) adicionou-se metil lítio (1,6 M/THF, 200 mL, 0,32 mol) a -40 °C. Depois de completada a adição, a mistura foi aquecida para 0 °C e continuou-se a agitação a 0 °C por 3 horas. A mistura reacional foi então esfriada de novo para -40 °C, seguido de adição de DMF (24,7 mL, 0,32 mol) lentamente. A mistura foi então agitada a -40 °C por 1 hora e foi interrompida com uma mistura de HCl (12 N, 120 mL) e THF (280 mL). Adicionou-se água (200 mL) e o pH da mistura foi ajustado para pH 8-9 com K_2CO_3 sólido. A mistura foi extraída com EtOAc (300 mL) duas vezes. A camada orgânica foi combinada, foi seca em Na_2SO_4, e concentrada, originando 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldeído (33,5 g, 95,7 %) na forma de um sólido castanho, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz; CD_3OD) 7,90 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 198,1 $[M+H]^+$.

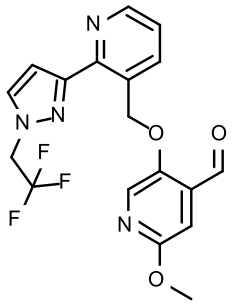
[0184] Etapa 3: A uma solução de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldeído (33,5 g, 0,17 mol) em THF (150 mL) adicionou-se HCl (3 N, 250 mL). A reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, foi esfriada para a TA e diluída com água (500 mL). A mistura foi neutralizada para pH 7-8 com K_2CO_3 sólido. O sólido amarelo claro foi recolhido, lavado com água, e seco em forno de vácuo (40 °C) por uma noite, originando 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído (17,9 g, 74,6 %). ^1H RMN (400 MHz; DMSO) δ= 10,31 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 154,0 $[M+H]^+$.

Procedimentos Experimentais para Exemplos:

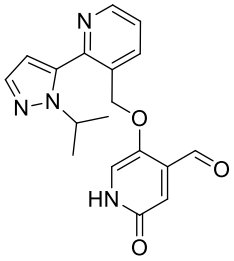
[0185] GBT527 Preparação de 2-metoxi-5-[[2-[1-(2,2,2-

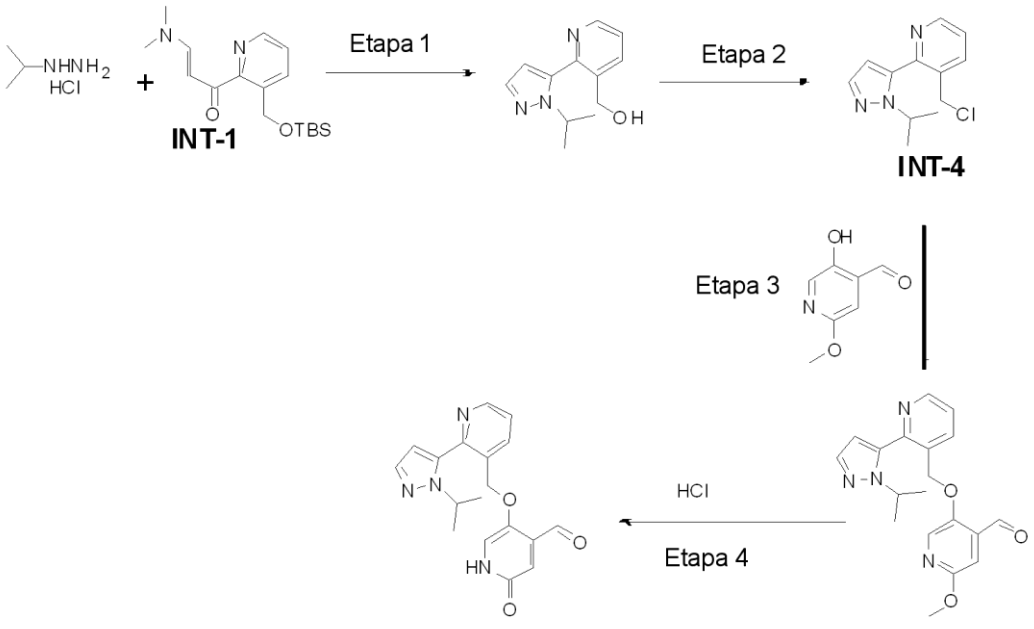
trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído.

[0186] GTB527 foi preparado, usando o método geral B, a partir de 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído e **INT-2**.

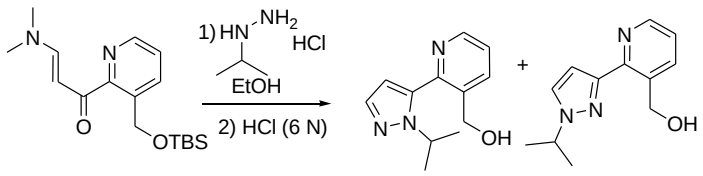


[0187] GBT576 Preparação de 2-oxo-5-[[2-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)piridin-3-il]metoxi]-1H-piridino-4-carbaldeído



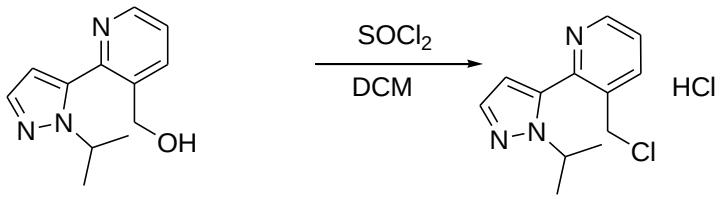


Etapa 1:



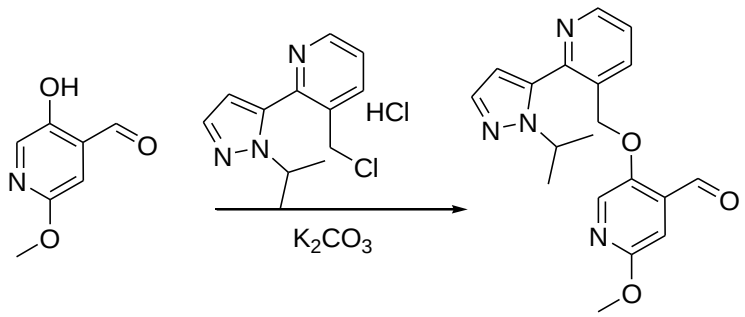
[0188] A *(E)*-1-(3-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto, 1,03 g, 3,22 mmol, 1 eq.; **INT-1**) em EtOH (10 mL) adicionou-se cloridrato de isopropilhidrazina (430 mg, 3,86 mmol, 1,2 eq.). A mistura foi aquecida a 80 ^{o}C por 2 horas, foi esfriada, adicionou-se HCl (6 N, 0,5 mL), e foi agitada por uma noite. A mistura foi concentrada e diluída com EtOAc (80 mL) e solução de $NaHCO_{3(sat)}$ (10 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas em sílica gel usando EtOAc como eluente, originando (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (500 mg, 71 %) e (2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol (55 mg, 25 %) na forma de óleos amarelos claros. Dados para 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,0 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,55 (sep, *J* = 6,6 Hz 1H), 1,98-2,05 (l, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LRMS ($M+H^+$) m/z 218,1 Dados para (2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,0, 6,5 Hz, 1H), 6,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,58 (sep, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 218,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:



[0189] A (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (560 mg, 2,58 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (3,0 mL) à TA. A mistura reacional foi agitada à TA por 4 horas e foi concentrada até à secura. O sólido bruto foi suspenso em tolueno e concentrado até à secura. O processo foi repetido três vezes e o sistema foi seco sob vácuo, originando cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg) na forma de um sólido quase branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 3:



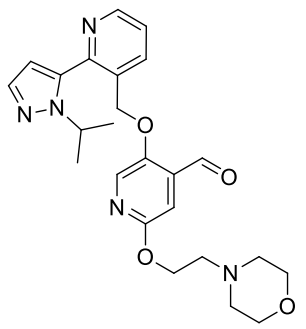
[0190] Uma mistura de 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído (395 mg, 2,58 mmol, 1 eq.), cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg, 2,58 mmol, 1 eq.), e K_2CO_3 (1,4 g, 10,32 mmol, 4 eq.) em DMF (10,0 mL) foi aquecida a 70 °C por 2 horas. A mistura foi esfriada, filtrada, concentrada, e purificada em sílica gel usando uma mistura de EtOAc e hexanos como eluente, originando 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído (590 mg, 65 %) na forma de um sólido quase branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H),

8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (sep, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 353,1 $[M+H]^+$.

[0191] A 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído (590 mg) suspenso em água (5,0 mL) adicionou-se HCl (6 N, 4 mL). Depois de a mistura passar a uma solução homogênea, foi congelada a -78 °C em um sólido e bombeada sob alto vácuo por uma noite. O sólido amarelo continuou a ser bombeado a 45 °C por 20 horas, foi dissolvido em água (2,0 mL), e basificado para pH 11 com NaOH (2 N). A camada aquosa foi lavada com DCM três vezes e o pH da mistura foi ajustado para pH 6-7. O sólido foi recolhido e seco, originando 2-oxo-5-[[2-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)piridin-3-il]metoxi]-1H-piridino-4-carbaldeído na forma de um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 8,8 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,1 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H),7,5 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,6 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,7 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,5 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 339,4 $[M+H]^+$.

[0192] GBT779 Preparação de 2-(2-morfolin-4-iletoxi)-5-[[2-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído

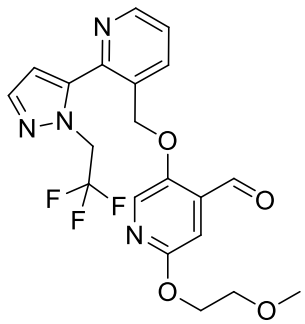
[0193] GTB779 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 5-hidroxi-2-(2-morfolinoetoxi)isonicotinaldeído e **INT-4**.



[0194] ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,33 (s, 1H), 8,68 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,57 (s, 0H), 4,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,53 – 2,45 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 452 $[M+H]^+$.

[0195] GBT832 Preparação de 2-(2-metoxietoxi)-5-[[2-[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído.

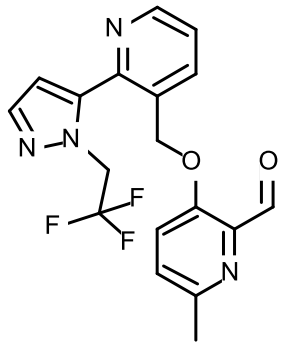
[0196] GTB832 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído (**INT-5**) e **INT-2**.



[0197] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,39 – 4,32 (m, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 2H); MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$.

[0198] GBT835 Preparação de 6-metil-3-[[2-[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-2-carbaldeído

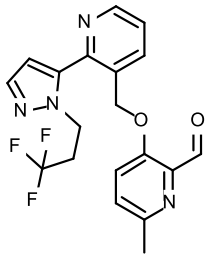
[0199] GTB835 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-hidroxi-6-metilpicolinaldeído e **INT-2**.



[0200] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,23 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H); MS (ESI) m/z 377 $[M+H]^+$.

[0201] **GBT836** Preparação de 6-metil-3-[[2-[2-(3,3,3-trifluorpropil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-2-carbaldeído

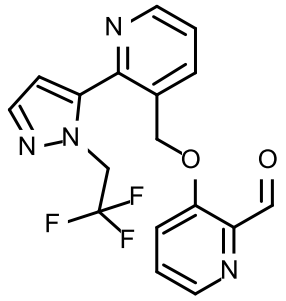
[0202] GTB836 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-hidroxi-6-metilpicolinaldeído e **INT-3**.



[0203] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 2,96 – 2,75 (m, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (ESI) m/z 391 $[M+H]^+$.

[0204] **GBT839** Preparação de 3-[[2-[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-2-carbaldeído

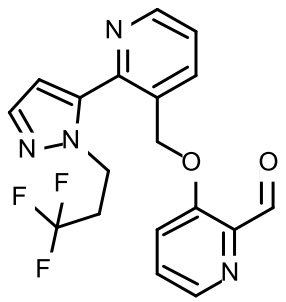
[0205] GTB839 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-hidroxipicolinaldeído e **INT-2**.



[0206] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H); MS (ESI) m/z 363,1 $[M+H]^+$.

[0207] **GBT840** Preparação de 3-[[2-[2-(3,3,3-trifluorpropil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-2-carbaldeído

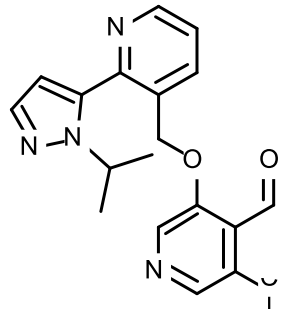
[0208] GTB839 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-hidroxipicolinaldeído e **INT-3**.



[0209] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,24 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 4,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 2,87 – 2,64 (m, 2H); MS (ESI) m/z 377,1 $[M+H]^+$.

[0210] GBT841 Preparação de 3-cloro-5-[[2-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído.

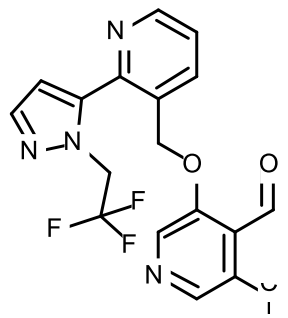
[0211] GTB841 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-cloro-5-hidroxi-isonicotinaldeído e **INT-4**.



[0212] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 357 $[M+H]^+$.

[0213] GBT844 Preparação de 3-cloro-5-[[2-[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído.

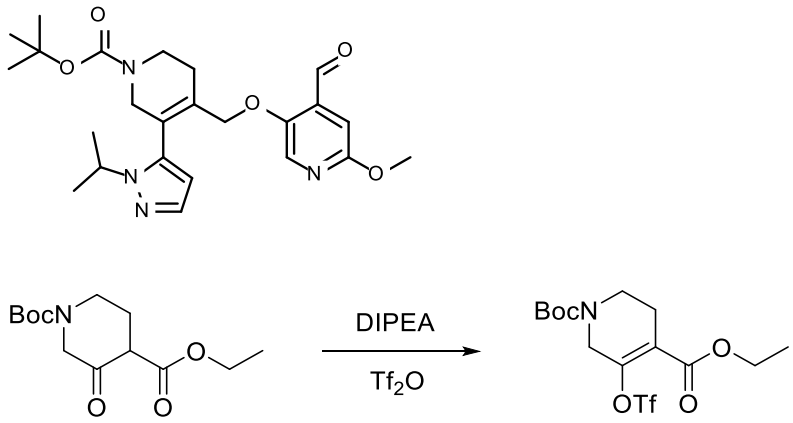
[0214] GTB844 foi preparado de acordo com o método geral B a partir de 3-cloro-5-hidroxi-isonicotinaldeído e **INT-2**.



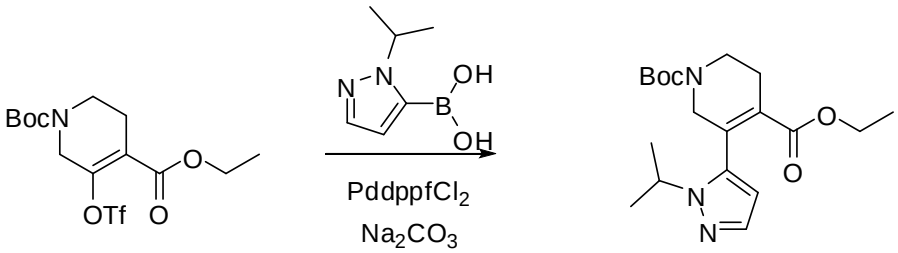
[0215] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz,

1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,21 – 5,10 (m, 4H); MS (ESI) m/z 397 $[M+H]^+$.

[0216] GBT860 Preparação de 4-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *tert*-butila

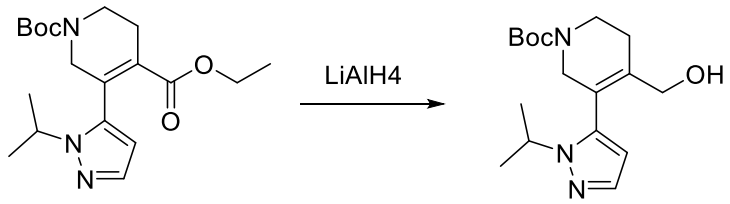


[0217] Etapa 1: A uma solução de 3-oxopiperidino-1,4-dicarboxilato de 4-etila e 1-tert-butila (2,0 g, 7,37 mmol) em DCM (45 mL) adicionou-se DIPEA (1,54 mL, 8,84 mmol) e Tf_2O (1,36 mL, 8,11 mmol) a -78 °C, então a temperatura foi aumentada até à temperatura ambiente e a solução foi agitada à TA por 1,5 horas, a mistura foi diluída com DCM (100 mL), a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando 5-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridino-1,4(2H)-dicarboxilato de 4-etila e 1-(tert-butila), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

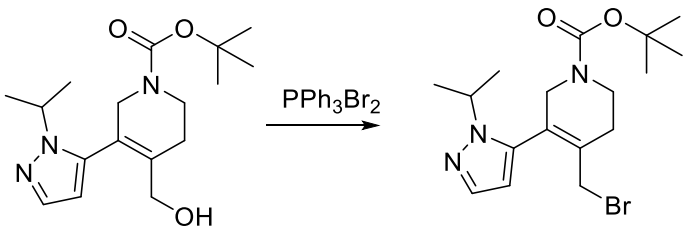


[0218] Etapa 2: A uma solução de 3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1,4(2H)-dicarboxilato de

4-etila e 1-tert-butila (1,49 g, 3,7 mmol) e ácido (1-isopropil-1H-pirazol-5-il)borónico (0,57 g, 3,7 mmol) em dioxano (10 mL) adicionou-se Pd(dppf)Cl_2 (0,27 g, 0,37 mmol) e uma solução de carbonato de sódio (1,18 g, 11,10) em água (3 mL), a mistura foi desgaseificada com N_2 por 5 minutos, e foi aquecida a 100 °C por 15 horas, após esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ Saturado e salmoura, a camada orgânica foi combinada, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (Hexanos/EtOAc=3:1), originando o produto desejado 830 mg (62 %).

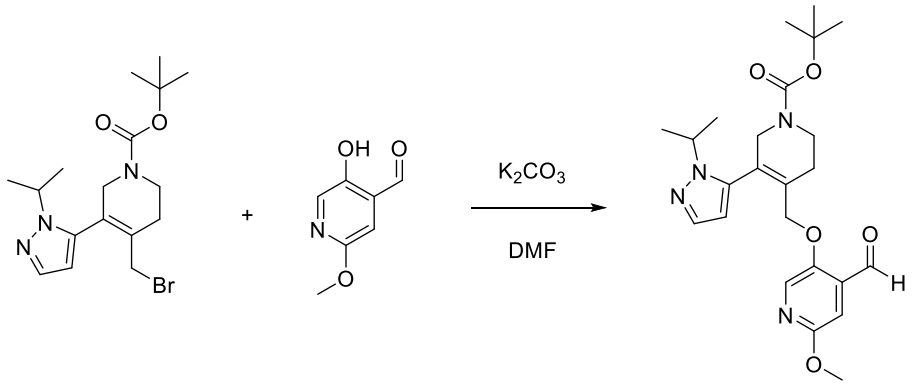


[0219] Etapa 3: A uma solução de 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1,4(2H)-dicarboxilato de 4-etila e 1-(tert-butila) (450 mg, 1,24 mmol) em THF (6 mL) adicionou-se $LiAlH_4$ (1 M em THF, 1,49 mL, 1,49 mmol) a -20 °C, a reação foi agitada a -20 °C por 30 minutos, e foi interrompida com NH_4Cl Saturado, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 100:0 até 40:60), dando origem a 4-(hidroximetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (370 mg, 91 %).



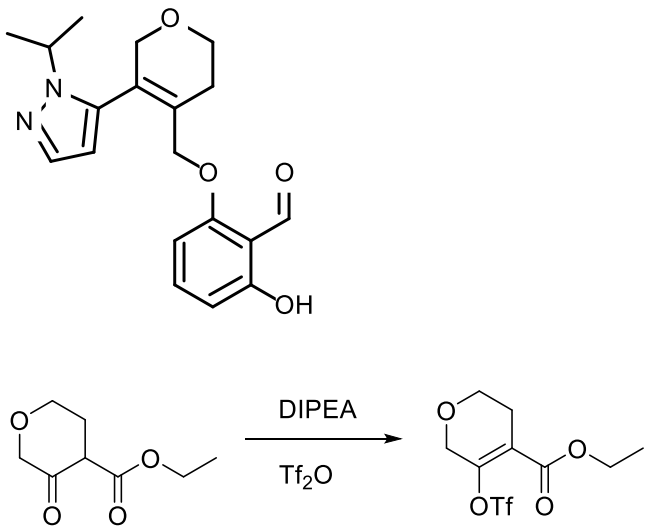
[0220] Etapa 4: A uma solução de 4-(hidroximetil)-5-(1-

isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (25 mg, 0,08 mmol) em DCM (1 mL) adicionou-se aduto de trifenilfosfina bromo (40 mg, 0,09 mmol) à temperatura ambiente, após agitação por 30 minutos, foi diluída com DCM, lavada com NaHCO3 Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna, dando origem a 4-(bromometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (18 mg).

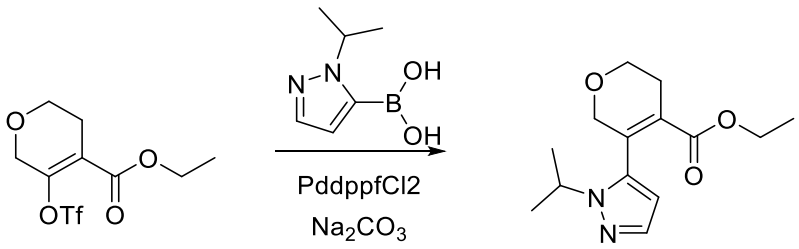


[0221] Etapa 5: A uma solução de 4-(bromometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (18 mg, 0,05 mmol) e 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído (10 mg, 0,06 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se K_2CO_3 (14 mg, 0,1 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 hora, foi diluída com água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=2:1), dando origem a 4-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (7,2 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 10,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,05(s, 1H), 6,11 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (s l, 2H), 2,46 (s l, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (d, 6,4 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 457,3 $[M+H]^+$.

[0222] GBT861 Preparação de 2-hidroxi-6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldeído

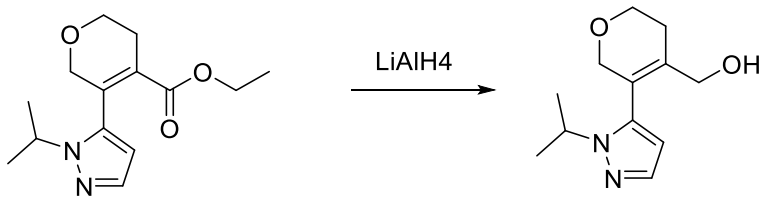


[0223] Etapa 1: A uma solução de 3-oxotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (1,0 g, 5,81 mmol) em DCM (30 mL) adicionou-se DIPEA (1,22 mL, 6,97 mmol) e Tf2O (1,08 mL, 6,39 mmol) a -78 °C, então foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi diluída com DCM, lavada com NaHCO3 Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando 5-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila na forma de produto bruto (2 g).

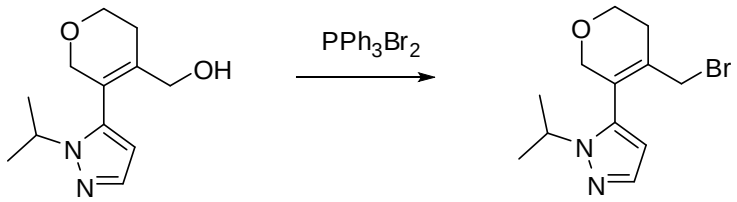


[0224] Etapa 2: A uma solução de 5-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (bruto da etapa 1) e 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,37 g, 5,82 mmol) em dioxano (20 mL) adicionou-se

Pd(dppf)Cl_2 (430 mg, 0,58 mmol) e Na_2CO_3 (1,85 g, 17,46 mmol) em água (6 mL), a mistura foi desgaseificada com N2 por 5 minutos, e foi aquecida a 100 °C por 15 horas, após esfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ Saturado e salmoura, a camada orgânica foi combinada, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (Hexanos/EtOAc=3:1), originando 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (850 mg).

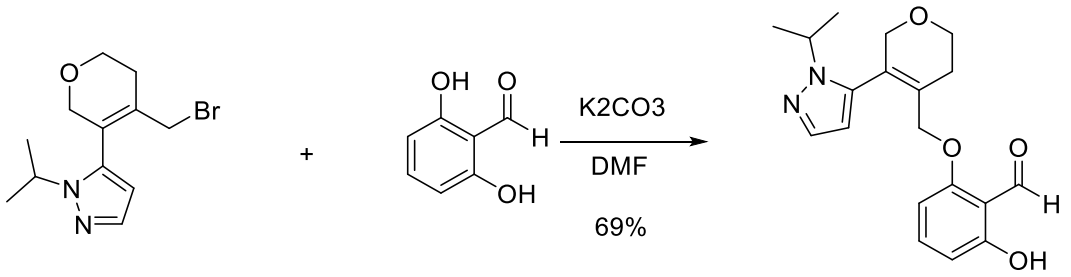


[0225] Etapa 3: A uma solução de 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (600 mg, 2,27 mmol) em THF (10 mL) adicionou-se $LiAlH_4$ (1 M em THF, 2,72 mL, 2,72 mmol) a -20 °C, a reação foi agitada a -20 °C por 30 minutos, e foi interrompida com NH_4Cl Saturado, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 100:0 até 20:80), originando (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (500 mg).



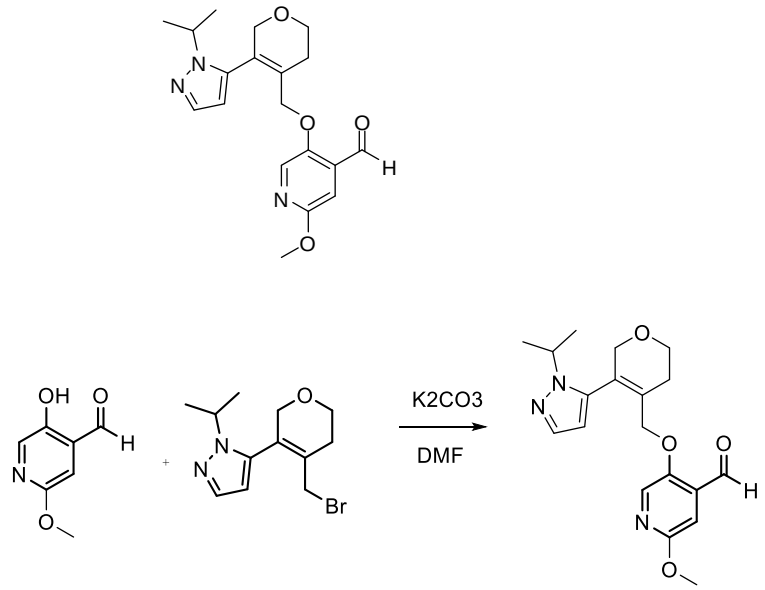
[0226] Etapa 4: A uma solução de (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (300 mg, 1,35 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se dibromotrifenilfosforano (630 mg, 1,35 mmol) à temperatura ambiente, após agitação por 30 minutos, foi diluída com

DCM, a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 4:1), originando 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (360 mg).



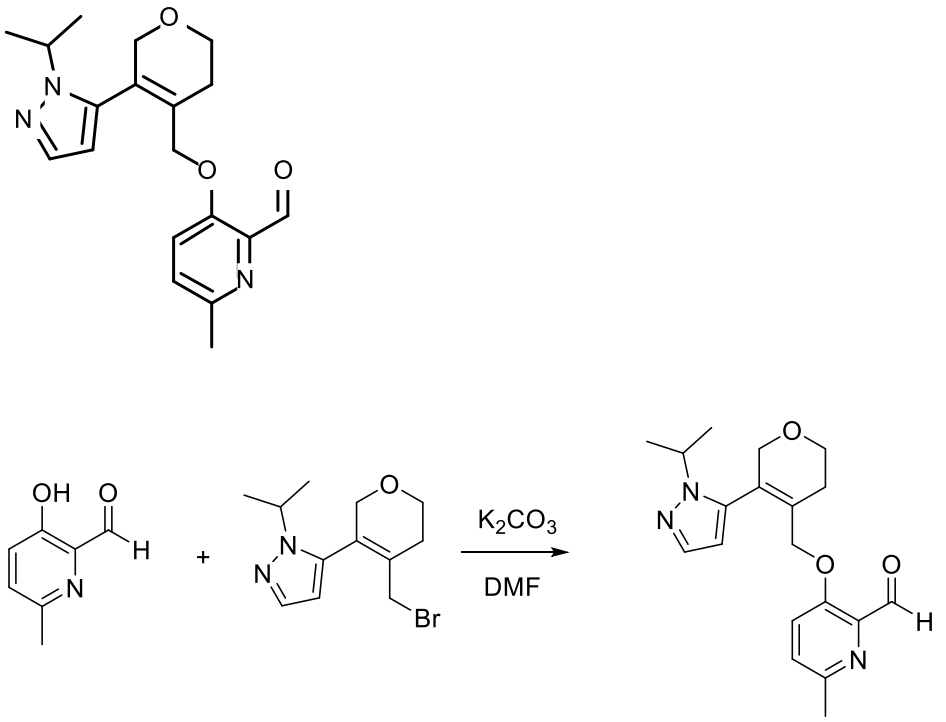
[0227] Etapa 5: A uma solução de 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (110 mg, 0,38 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (100 mg, 0,76 mmol) em DMF (6 mL) adicionou-se K_2CO_3 (110 mg, 0,76 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 hora, foi diluída com água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=1:1), originando 2-hidroxi-6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldeído (90 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,89 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,33(t, J=8,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,97 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,40 (d, J=6,4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 343,3 $[M+H]^+$.

[0228] GBT863 Preparação de 2-metoxi-5-[[5-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído



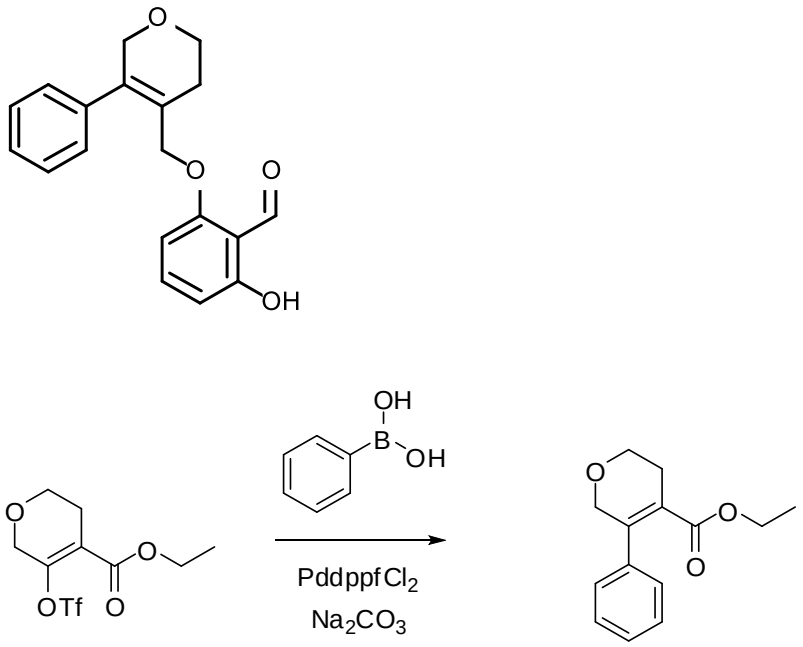
[0229] A uma solução de 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (50 mg, 0,19 mmol) (ver a síntese de **GBT861**) e 5-hidroxi-2-metoxi-isonicotinaldeído (30 mg, 0,23 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se K_2CO_3 (50 mg, 0,38 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 3 horas, foi diluída com água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=1:1), originando 5-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído (26 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,08 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,98 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 1,41 (d, J=6,8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 358,4 $[M+H]^+$.

[0230] GBT864 Preparação de 6-metil-3-[[5-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridino-2-carbaldeído

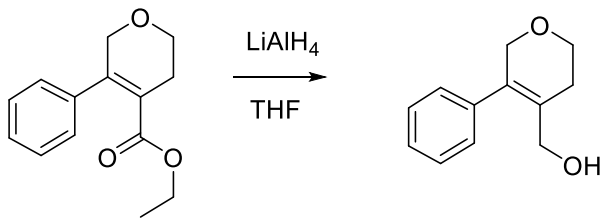


[0231] A uma solução de 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (50 mg, 0,19 mmol) (ver a síntese de **GBT861)** e 3-hidroxi-6-metilpicolinaldeído (30 mg, 0,24 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se K_2CO_3 (50 mg, 0,38 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 3 horas, foi diluída com água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=40:60), originando 5-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído (37 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10,30 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,98 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 342,4 $[M+H]^+$.

[0232] GBT867 Preparação de 2-hidroxi-6-[(5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi]benzaldeído



[0233] Etapa 1: A uma solução de 5-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (1,77 g, 5,81 mmol) e ácido fenilborónico (1,42 g, 11,62 mmol) em dioxano (15 mL) adicionou-se $Pd(dppf)Cl_2$ (430 mg, 0,58 mmol) e Na_2CO_3 (1,85 g, 17,46 mmol) em água (4,5 mL), a mistura foi desgaseificada com N2 por 5 minutos, e foi aquecida a 100 °C por 15 horas, após esfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ Saturado e salmoura, a camada orgânica foi combinada, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (Hexanos/EtOAc=4:1), originando 5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (1,05 g, 78 %).

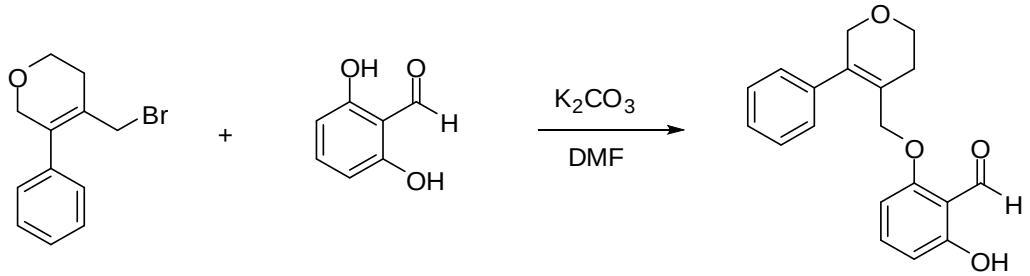


[0234] Etapa 2: A uma solução de 5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etila (1,05 g, 4,52 mmol) em THF (20 mL)

adicionou-se $LiAlH_4$ (1 M em THF, 5,42 mL, 5,42 mmol) a -20 ºC, a reação foi agitada a -20 ºC por 30 minutos, e foi interrompida com NH_4Cl Saturado, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos e concentrados, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 100:0 até 35:65), originando (5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (720 mg).



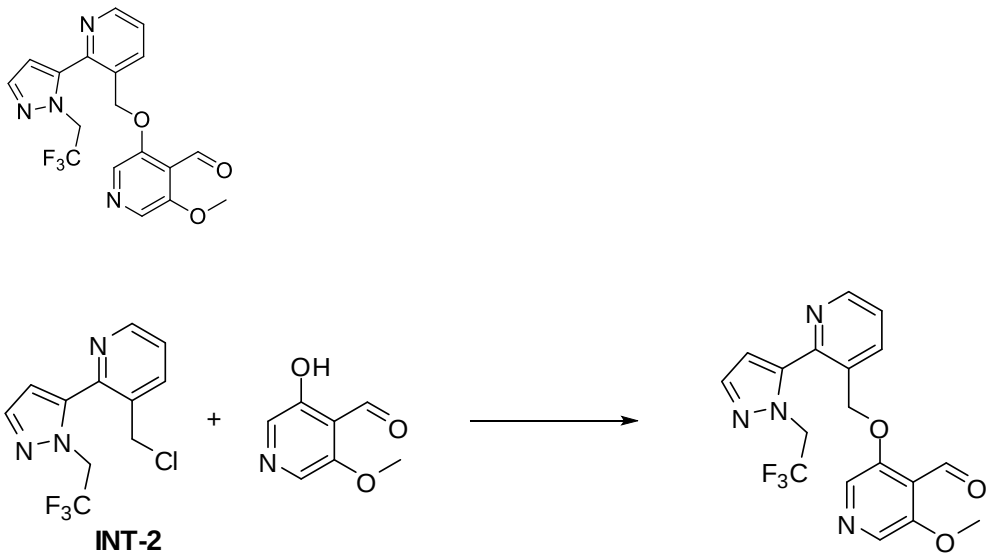
[0235] Etapa 3: A uma solução de (5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (360 mg, 1,89 mmol) em DCM (6 mL) adicionou-se dibromotrifenilfosforano (880 mg, 2,08 mmol) à temperatura ambiente, após agitação por 30 minutos, foi diluída com DCM, camada orgânica foi lavada com NaHCO3 Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 9:1), originando 4-(bromometil)-5-fenil-3,6-dihidro-2H-pirano (380 mg).



[0236] Etapa 4: A uma solução de 4-(bromometil)-5-fenil-3,6-dihidro-2H-pirano (110 mg, 0,45 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (120 mg, 0,90 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se K_2CO_3 (120 mg, 0,90 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 hora, foi diluída com água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa

foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=3:1), originando 2-hidroxi-6-((5-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldeído (120 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,92 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 6,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 309.

[0237] GBT868 Preparação de 3-metoxi-5-[[2-[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído

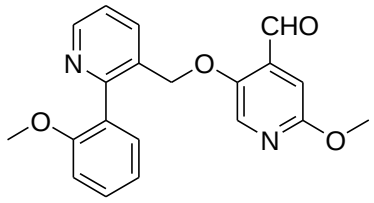


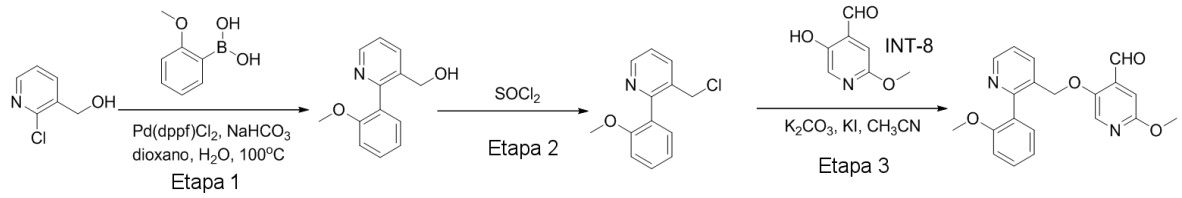
INT-2

[0238] A uma solução de 3-hidroxi-5-metoxi-isonicotinaldeído (0,13 g, 0,88 mmol) em DMF adicionou-se 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (0,24 g, 0,88 mmol) (**INT-2**) e carbonato de potássio (0,49 g, 3,52 mmol) e a mistura reacional foi aquecida (60 °C). Após 3 horas, a mistura reacional foi filtrada em um tampão de sílica ($MeOH/CH_2Cl_2$, 0-20 %). Purificação do resíduo resultante por Prep-HPLC, proporcionou 2-metoxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído (12 mg, 5 % de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,54 (s, 1H), 8,71 (dd, *J* = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (ddd, *J* = 7,9, 1,7, 0,7

Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 6,56 (dd, *J* = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,28 – 5,15 (m, 2H), 4,04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 393 $[M+H]^+$.

[0239] GBT870 Preparação de 2-metoxi-5-[[2-(2-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído





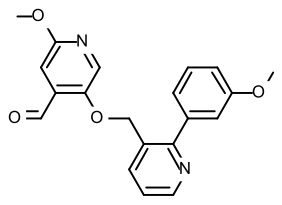
[0240] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (2-cloropiridin-3-il)metanol (500 mg, 3,48 mmol, 1,00 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano e H_2O (10/10 mL). Adicionaram-se à mistura reacional ácido (2-metoxifenil)borónico (532 mg, 3,50 mmol, 1,20 equiv), bicarbonato de sódio (882 mg, 10,50 mmol, 3,00 equiv), e $Pd(dppf)Cl_2$ (286 mg, 0,39 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 horas a 100 ºC, e então foi diluída com 100 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, dando origem a 650 mg (87 %) de [2-(2-metoxifenil)piridin-3-il]metanol na forma de um sólido amarelo.

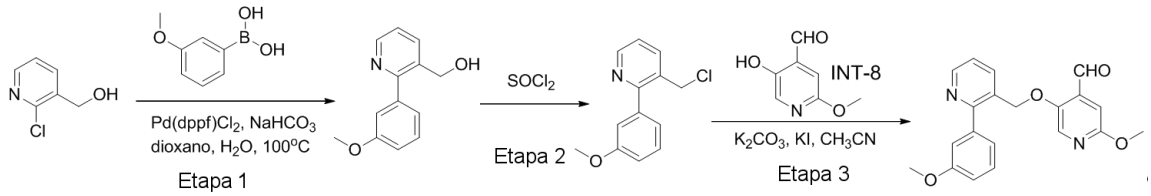
[0241] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de [2-(2-metoxifenil)piridin-3-il]metanol (600 mg, 2,79 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (10 mL). A solução

resultante foi aquecida para o refluxo por 2 horas, e então foi concentrada sob vácuo. Tal resultou em 600 mg (92 %) de 3-(clorometil)-2-(2-metoxifenil)piridina na forma de um sólido amarelo.

[0242] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(2-metoxifenil)piridina (306 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv) em CH_3CN (20 mL). Adicionaram-se à mistura reacional 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (200 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (364 mg, 2,63 mmol, 2,00 equiv), e KI (44 mg, 0,27 mmol, 0,20 equiv). A solução resultante foi agitada por 5 horas a 60 ^oC, e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (200 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com HCOOH 0,1 % e MeCN (10,0 % de MeCN até 40,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 10,0 % em 2 minutos); Detector, Waters2545 UvDector 254&220 nm. Tal resultou em 65 mg (9 %) de 2-metoxi-5-[[2-(2-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído bis(ácido trifluoracético) na forma de um sólido amarelo. O composto exibiu um ponto de fusão de 105-107 ^oC. ^{1}HRMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 5,35 (s, 2H),3,86 (m, 6H); MS (ESI) m/z 351 $[M+H]^+$.

[0243] GBT871 Preparação de 2-metoxi-5-[[2-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído





[0244] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de ácido (3-metoxifenil)borónico (1,6 g, 10,53 mmol, 1,20 equiv), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), bicarbonato de sódio (1,7 g, 20,24 mmol, 3,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,57 g, 0,10 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 1,5 horas a 100 °C, e então foi diluída com 20 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:50-1:1) como eluente, originando 1,3 g (87 %) de [2-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metanol na forma de um óleo incolor.

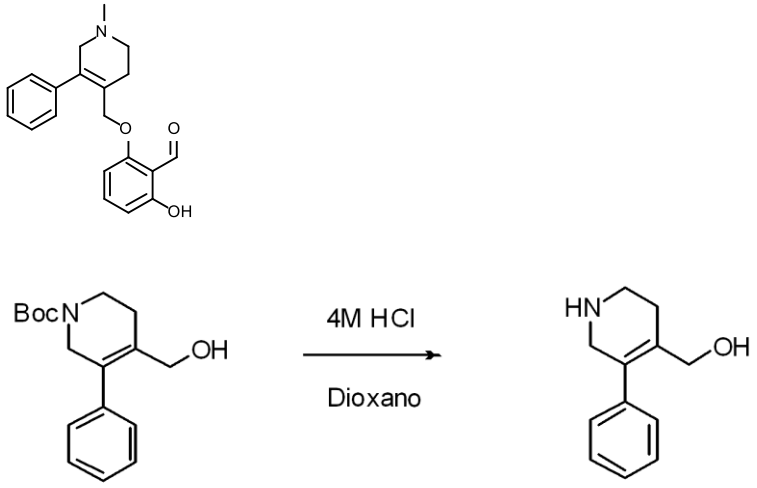
[0245] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de [2-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metanol (1 g, 4,65 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (20 mL). A solução resultante foi agitada por 2 horas no refluxo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, dando origem a 600 mg (55 %) de 3-(clorometil)-2-(3-metoxifenil)piridina na forma de um sólido branco.

[0246] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(3-metoxifenil)piridina (234 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (153 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (278 mg, 2,01 mmol, 2,00 equiv) em CH_3CN (30 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 °C, e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto

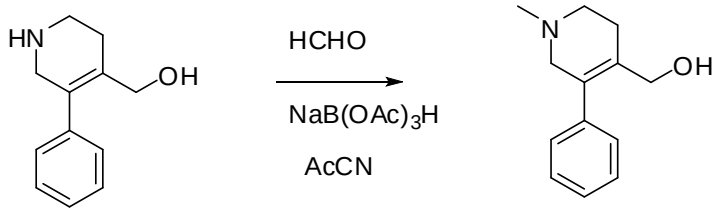
(200 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um,19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,1 % e MeCN (20 % de MeCN até 40 % em 10 minutos, até 95 % em 2 minutos, diminuindo para 20 % em 1 minuto); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 100,8 mg (17 %) de 2-metoxi-5-[[2-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído bis(ácido trifluoracético) na forma de um sólido amarelo.

^{1}HRMN(300MHz, DMSO-d_6) δ 10,01(s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,39(s, 1H), 8,10(m, 2H), 7,57 (d, J= 9Hz, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 5,33 (s, 2H) 3,80 (m, 6H); MS (ESI) m/z 351 $[M+H]^+$.

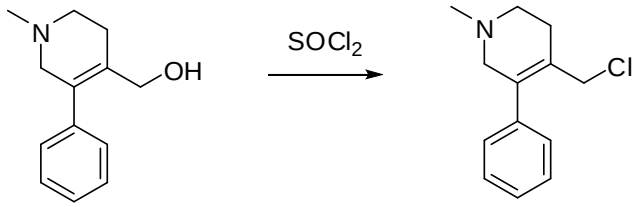
[0247] GBT874 Preparação de 2-hidroxi-6-[(1-metil-5-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)metoxi]benzaldeído



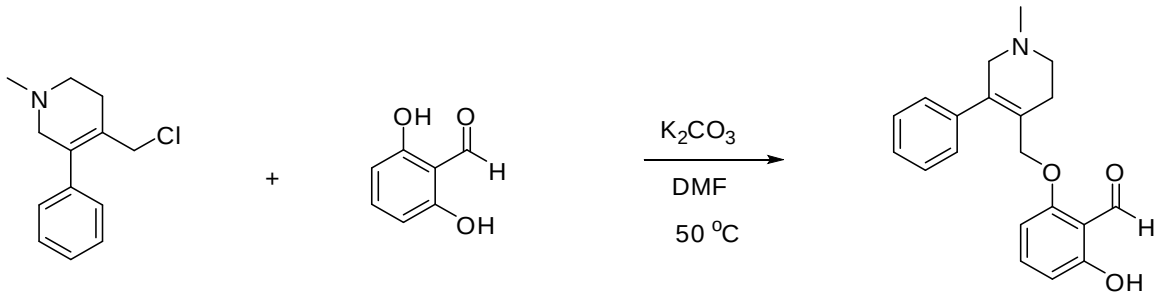
[0248] Etapa 1: A um sólido de 4-(hidroximetil)-3-fenil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (300 mg, 1,04 mmol) em um balão de fundo redondo adicionou-se HCl 4 N em dioxano (6 mL) à temperatura ambiente, após agitação por 1 hora, a mistura foi concentrada e seca sob alto vácuo, originando (5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol na forma do sal de HCl.



[0249] Etapa 2: A uma solução de cloridrato de (5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (230 mg, 1,04 mmol) em ACN (10 mL) adicionou-se Et_3N (0,15 mL, 1,04 mmol) seguido de formalina (340 mg, 4,16 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, adicionou-se $Na(OAc)_3BH$ (440 mg, 2,08 mmol) e foi agitada por 30 minutos, a mistura foi concentrada para remover a maior parte do ACN, e o resíduo foi diluído com $CHCl_3$, a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (DCM/MeOH=9:1), originando (1-metil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (140 mg).

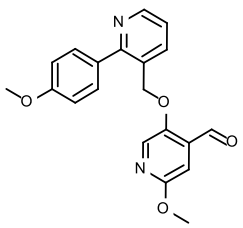


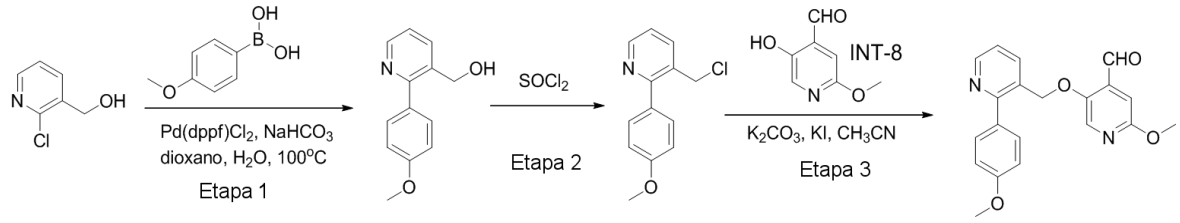
[0250] Etapa 3: A uma solução de (1-metil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (130 mg, 0,64 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (1,16 mL, 16 mmol) à temperatura ambiente, depois de agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura foi concentrada, seca sob alto vácuo, originando 4-(clorometil)-1-metil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina na forma do sal de HCl bruto.



[0251] Etapa 4: A uma suspensão de K_2CO_3 (350 mg, 2,56 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (180 mg, 1,28 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se uma solução de 4-(clorometil)-1-metil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (140 mg, 0,64 mmol) em DMF (4 mL), a mistura foi aquecida a 50 °C por 3 horas, foi esfriada para a temperatura ambiente, e foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (Hexano/EtOAc= 1:1 seguido de DCM/MeOH= 90:10), originando 2-hidroxi-6-((1-metil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metoxi)benzaldeído (55 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,92 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 8,4 , 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 324,3 $[M+H]^+$.

[0252] GBT875 Preparação de 2-metoxi-5-[[2-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído





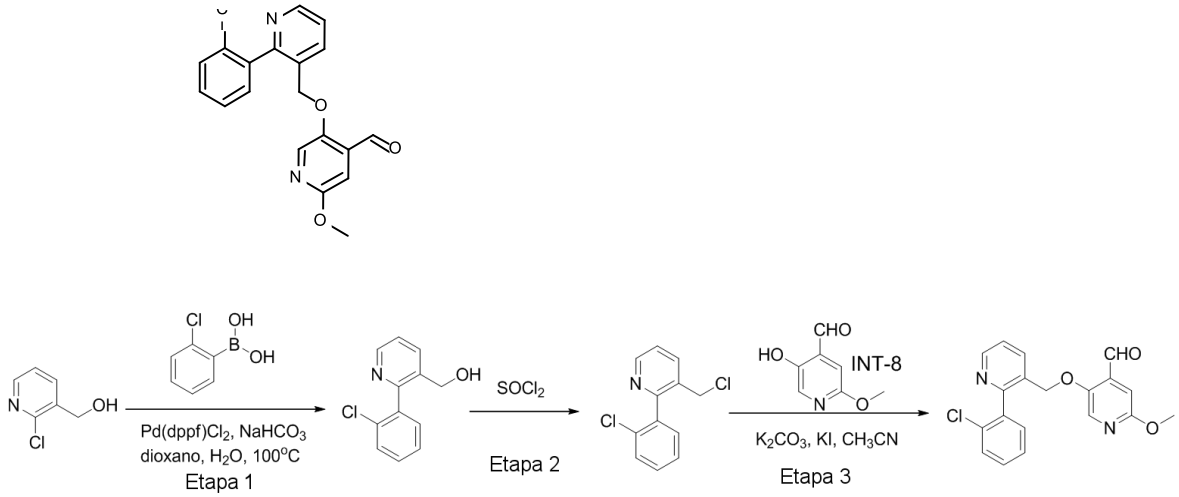
[0253] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de ácido (4-metoxifenil)borónico (1,6 g, 10,53 mmol, 1,20 equiv), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), bicarbonato de sódio (1,7 g, 20,24 mmol, 3,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,57 g, 0,10 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 1,5 horas a 100 °C, e então foi diluída com 20 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:50-1:1) como eluente, originando 1 g (67 %) de [2-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metanol na forma de um óleo incolor.

[0254] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de [2-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metanol (1 g, 4,65 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (20 mL). A solução resultante foi agitada por 2 horas no refluxo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, originando 600 mg (55 %) de 3-(clorometil)-2-(4-metoxifenil)piridina na forma de um sólido branco.

[0255] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(2-metoxifenil)piridina (234 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (153 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (278 mg, 2,01 mmol, 2,00 equiv) em CH_3CN (20 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 °C, e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto

(300 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,1 % e MeCN (20,0 % de MeCN até 50,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 20,0 % em 1 minuto); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 265,1 mg (46 %) de 2-metoxi-5-[[2-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metoxi]piridino-4-carbaldeído; bis(ácido trifluoracético) na forma de um óleo castanho. ^{1}HRMN(300MHz, DMSO-d_6) δ 10,08(s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,15(m, 2H), 7,50(m, 1H), 7,37(m, 1H), 7,18(m, 2H), 7,16(m, 1H), 6,99(m, 1H), 5,34(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,77(s, 3H); MS (ESI) m/z 351 $[M+H]^+$.

[0256] GBT877 Preparação de 5-[[2-(2-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído



[0257] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de ácido (2-clorofenil)borónico (1,6 g, 10,23 mmol, 1,20 equiv), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl_2 (570 mg, 0,78 mmol, 0,10 equiv), e bicarbonato de sódio (1,7 g, 20,24 mmol, 3,00 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 3 horas a 70 °C, e então foi diluída com 20 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em

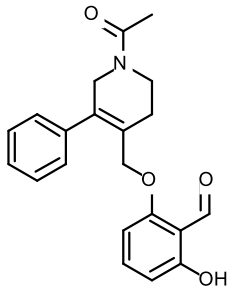
uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:100-1:5) como eluente, dando origem a 1 g (65 %) de [2-(2-clorofenil)piridin-3-il]metanol na forma de um sólido branco.

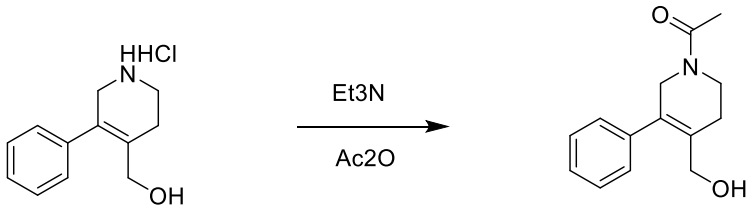
[0258] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de [2-(2-clorofenil)piridin-3-il]metanol (1 g, 4,55 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (5 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora no refluxo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, originando 1 g (92 %) de 3-(clorometil)-2-(2-clorofenil)piridina na forma de um sólido branco.

[0259] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(2-clorofenil)piridina (309 mg, 1,30 mmol, 1,00 equiv), 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (200 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (361 mg, 2,61 mmol, 1,50 equiv) em CH_3CN (20 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 ^oC, e então foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC. Tal resultou em 86,2 mg (11 %) de 5-[[2-(2-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído; bis(ácido trifluoracético) na forma de um óleo castanho.

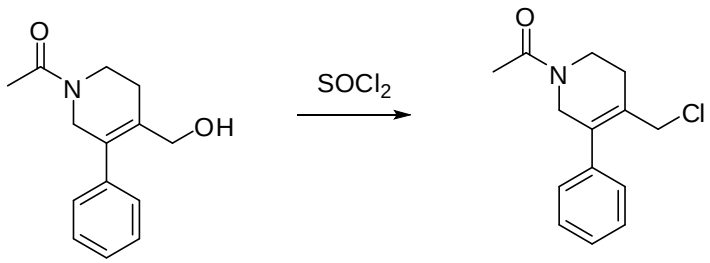
^{1}HRMN(300MHz, DMSO-d_6) δ 10,06(s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,19(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,56(m, 2H), 7,41(m, 3H), 6,92(s, 1H), 5,14(m, 2H), 3,81(s, 3H); MS (ESI) m/z 355 $[M+H]^+$.

[0260] GBT878 Preparação de 2-[(1-acetil-5-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)metoxi]-6-hidroxibenzaldeído

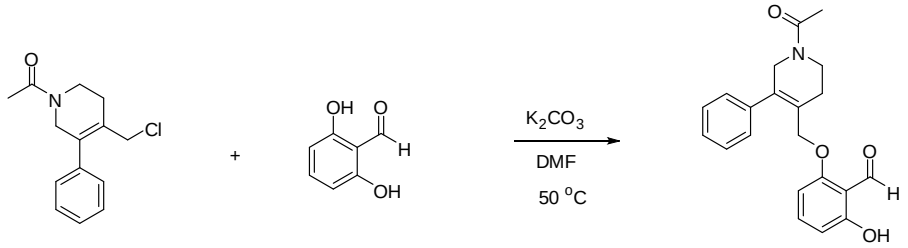




[0261] Etapa 1: A uma solução de cloridrato de (5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (90 mg, 0,38 mmol) em DCM (2 mL) a 0 °C adicionou-se Et3N (0,11 mL, 0,76 mmol) e uma solução de Ac2O (0,04 mL, 0,38 mmol) em DCM (0,4 mL), depois de agitada por 15 minutos, foi diluída com NH_4Cl Saturado e EtOAc, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc, as camada orgânicas foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando 1-(4-(hidroximetil)-5-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona na forma de produto bruto (95 mg).

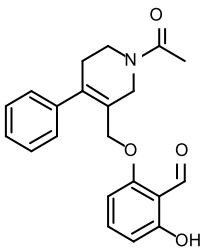


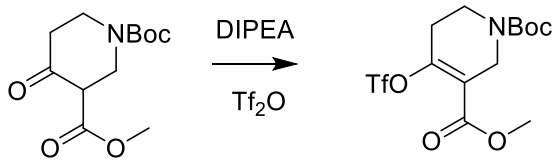
[0262] Etapa 2: A uma solução de 1-(4-(hidroximetil)-3-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (86 mg, 0,37 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (0,67 mL, 9,25 mmol). Depois de agitada à TA por 15 minutos, a mistura foi concentrada e foi diluída com NaHCO3 Saturado e EtOAc, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas e concentradas, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=100:0 até 25:75), originando 1-(4-(clorometil)-5-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (35 mg).



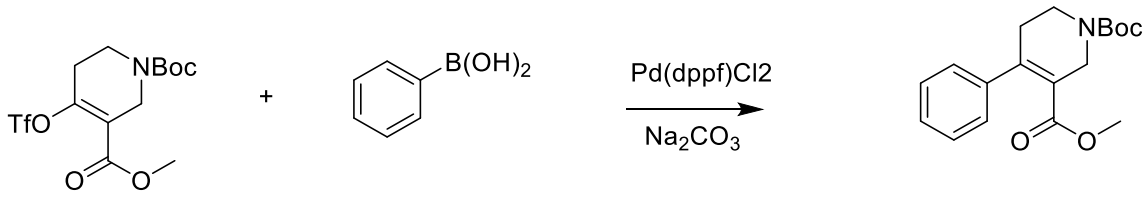
[0263] Etapa 3: A uma suspensão de K_2CO_3 (40 mg, 0,28 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (40 mg, 0,28 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se uma solução de 1-(4-(clorometil)-5-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (35 mg, 0,14 mmol) em DMF (1 mL), a mistura foi aquecida a 50 ºC por 3 horas, foi esfriada para a temperatura ambiente, e foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando óleo bruto, que foi purificado por coluna (DCM/MeOH= 90:10), originando 2-((1-acetil-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído (17 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, NMR mostra que existe rotâmero, foi relatado somente um conjunto de sinal) δ (ppm) 11,93 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI) m/z 352,5 $[M+H]^+$.

[0264] GBT881 Preparação de 2-[(1-acetil-4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)metoxi]-6-hidroxibenzaldeído

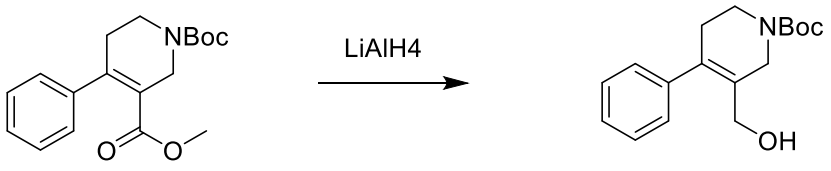




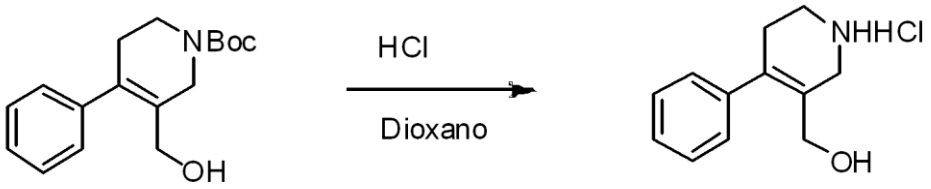
[0265] Etapa 1: A uma solução de 4-oxopiperidino-1,3-dicarboxilato de 3-metila e 1-tert-butila (2,50 g, 9,72 mmol) em DCM (50 mL) adicionou-se DIPEA (2,03 mL, 11,66 mmol) e Tf_2O (1,80 mL, 10,69 mmol) a -78 °C, e então foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada adicionalmente por 2 horas, a solução foi diluída com DCM e a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Saturado, foi seca e concentrada, originando 4-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1,3(2H)-dicarboxilato de 3-metila e 1-tert-butila na forma de produto bruto (4,4 g).



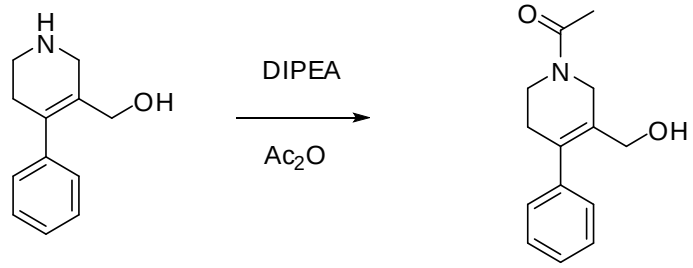
[0266] Etapa 2: A uma solução de 4-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1,3(2H)-dicarboxilato de 3-metila e 1-tert-butila (1,95 g, 5 mmol) e ácido fenilborónico (1,22 g, 10 mmol) em Dioxano (20 mL) adicionou-se $Pd(dppf)Cl_2$ e uma solução de Na_2CO_3 (3,18 g, 30 mmol) em água (6 mL), depois de desgaseificada com N_2 por 5 minutos, a reação foi aquecida a 100 °C por 15 horas, a mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 3:1), originando 4-fenil-5,6-dihidropiridino-1,3(2H)-dicarboxilato de 3-metila e 1-tert-butila (740 mg).



[0267] Etapa 3: A uma solução de 4-fenil-5,6-dihidropiridino-1,3(2H)-dicarboxilato de 3-metila e 1-tert-butila (740 mg, 2,33 mmol) em THF (7,2 mL) adicionou-se $LiAlH_4$ 1 M em THF (2,80 mL, 2,80 mmol) a -20 °C gota a gota, após agitação a -20 °C por 30 minutos, foi interrompida com NH_4Cl Saturado, a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas e concentradas, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 60:40), dando origem a 5-(hidroximetil)-4-fenil-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (512 mg).

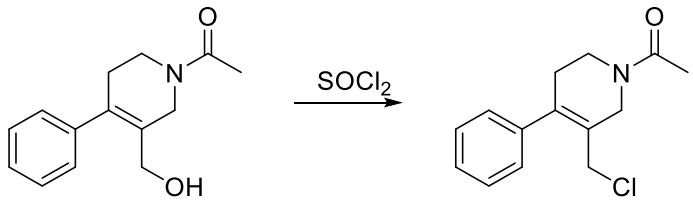


[0268] Etapa 4: A 3-(hidroximetil)-4-fenil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de tert-butila (510 mg, 1,76 mmol) adicionou-se HCl 4 N em Dioxano (3 mL), após agitação à temperatura ambiente por 1 hora, foi concentrada, originando (4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol na forma do sal de HCl.

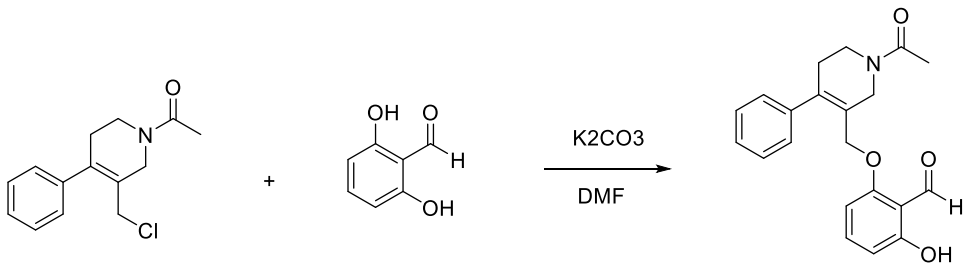


[0269] Etapa 5: A uma solução de cloridrato de (4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol (110 mg, 0,49 mmol) em DCM (2

mL) adicionou-se DIPEA (0,17 mL, 0,98 mmol) e Ac_2O (0,05 g, 0,49 mmol), 15 minutos mais tarde, foi diluída com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, secas e concentradas, o óleo bruto resultante foi purificado por coluna (EtOAc seguido de DCM/MeOH =9:1), originando 1-(5-(hidroximetil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (88 mg).



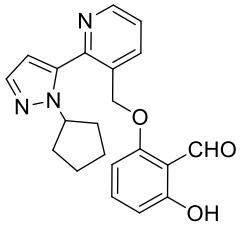
[0270] Etapa 6: A uma solução de 1-(3-(hidroximetil)-4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (88 mg, 0,38 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se $SOCl_2$ (0,67 mL, 9,50 mmol) a 0 °C. Após agitação a 0 °C por 15 minutos, a solução foi concentrada para remover $SOCl_2$, foi seca sob alto vácuo, originando 1-(5-(clorometil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona na forma de produto bruto.



[0271] Etapa 7: A uma solução de 1-(3-(clorometil)-4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (100 mg, 0,40 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (110 mg, 0,80 mmol) em DMF (2,5 mL) adicionou-se K_2CO_3 (170 mg, 1,20 mmol), depois de aquecida a 50 graus por 2 horas, a reação foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foram secas em Na_2SO_4, e concentradas, originando óleo bruto, que foi purificado por

HPLC preparativa (eluiu com ACN/H_2O), dando origem a 2-((1-acetil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído (26 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, NMR mostra que existem rotâmeros, foi relatado somente um conjunto de sinal) δ (ppm) 11,97 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI) m/z 352,3 $[M+H]^+$.

[0272] GBT887 Preparação de 2-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído

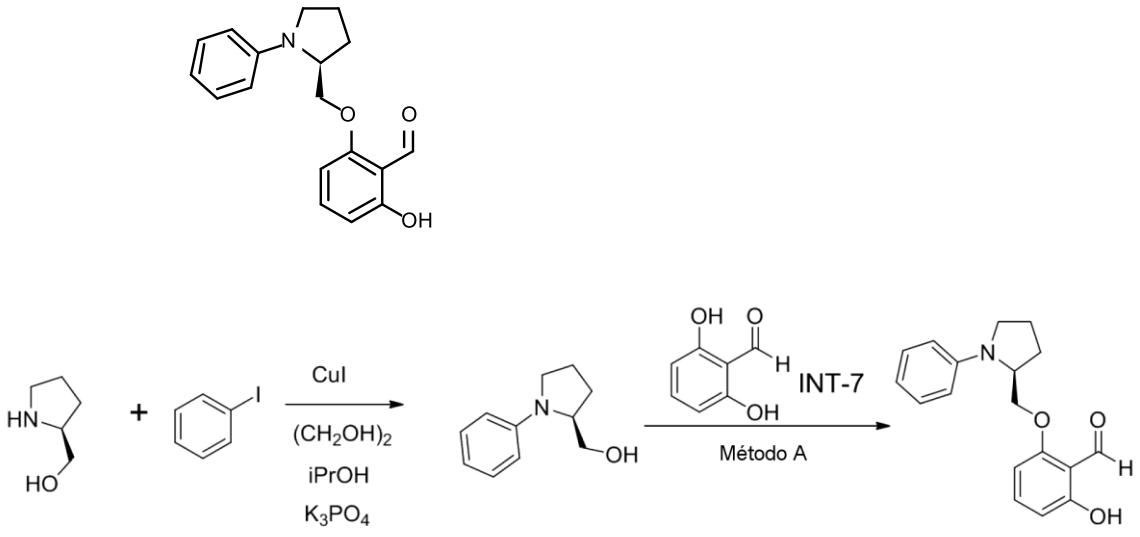




[0273] A uma mistura de cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridina (44,7 mg, 0,15 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (83 mg, 0,6 mmol, 4 eq) e carbonato de potássio (41,5 mg, 0,3 mmol, 2 eq) adicionou-se 1 mL de DMF anidro. A mistura foi aquecida para 80 oC por 40 minutos. A reação estava quase completada por LCMS. Solvente foi removido a 50 oC em um rotavapor. Adicionaram-se água, 3 mL, e 0,3 mL de ácido fórmico ao resíduo castanho resultante, a mistura foi sonicada para assegurar que todo o carbonato foi neutralizado. Solventes foram então removidos a 45 oC em um rotavapor. Adicionou-se DCM (4x1 mL) ao resíduo amarelo, a mistura foi sonicada e filtrada. O filtrado foi concentrado, dando origem ao

produto bruto na forma de um filme amarelo-castanho claro. Contém o produto, 2,6-dihidroxibenzaldeído, e algum cloreto de partida, não foi observado produto de bis-alquilação. O resíduo foi recolhido em 2 mL de DCM, foi filtrado e carregado em uma coluna de 4 g ZAP SiO2. Foi purificado no sistema Biotage Isolera One, eluiu com 5 %-100 % de EtOAc (o produto foi recolhido a cerca de 25 % de EtOAc, 2º pico; o 1º pico é dihidroxibenzaldeído). O produto, na forma de um filme amarelo, foi obtido após remoção de solventes, o resíduo foi novamente dissolvido em 0,3 mL de CH_3CN e adicionaram-se 0,5 mL de água. Esta suspensão foi congelada e colocada em um liofilizador durante o fim de semana. Obteve-se o produto na forma de um filme castanho claro (18,6 mg, 34 % de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 11,94 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 2,18 – 1,95 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364,3 $[M+H]^+$.

[0274] GBT888 Preparação de 2-hidroxi-6-[[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]metoxi]benzaldeído

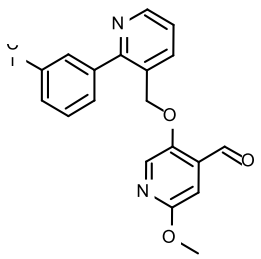


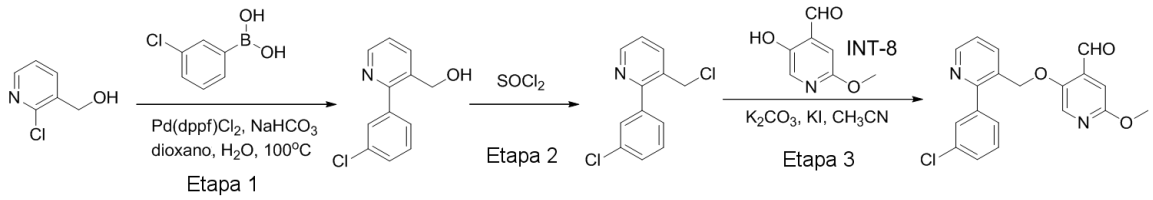
[0275] Etapa 1: A uma solução de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol

(1,52 g, 15 mmol) e CuI (190 mg, 1 mmol) em iPrOH (10 mL) adicionou-se $(CH_2OH)_2$ (1,11 mL, 20 mmol), iodobenzeno (2,04 g, 20 mmol) e K_3PO_4 (4,25 g, 20 mmol), depois de desgaseificada com N2, a mistura foi aquecida a 88 ºC por 15 horas. Adicionaram-se água e éter, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas e o óleo bruto resultante foi purificado por coluna (hexanos/EtOAc=2:1), originando (S)-(1-fenilpirrolidin-2-il)metanol (1,6 g).

[0276] Etapa 2: A uma solução de (S)-(1-fenilpirrolidin-2-il)metanol (45 mg, 0,23 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (60 mg, 0,46 mmol) em THF (1 mL) adicionou-se PPh_3 (0,12 g, 0,46 mmol), seguido de DIAD (90 mg, 0,46 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação por 10 minutos, a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc= 9:1), originando (S)-2-hidroxi-6-((1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído (14 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ (ppm) 11,96 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,73 (m, 3H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,83 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,11 (m, 4H); MS (ESI) m/z 298,4

[0277] GBT892 Preparação de 5-[[2-(3-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído





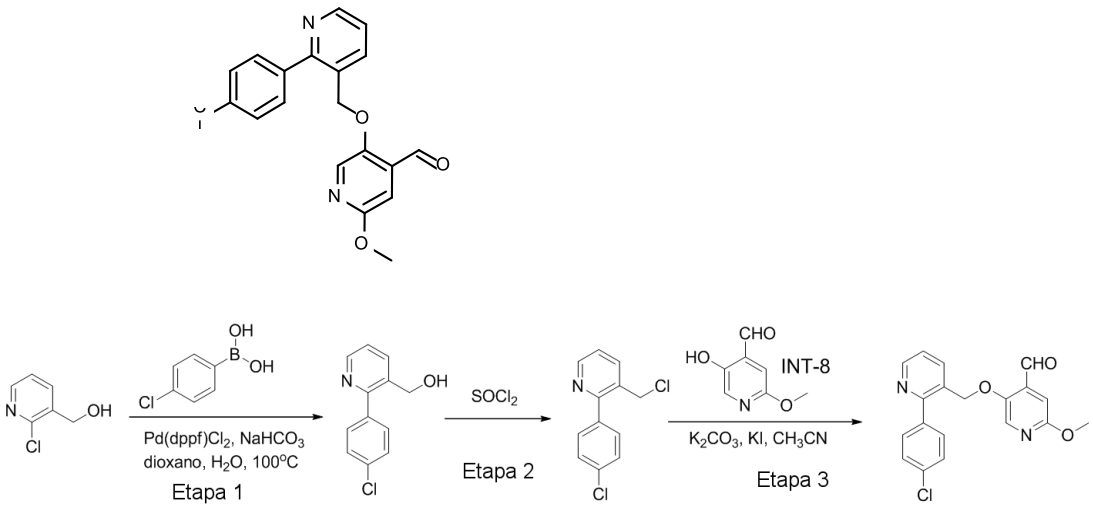
[0278] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de ácido (3-clorofenil)borónico (1,6 g, 10,23 mmol, 1,20 equiv), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (570 mg, 0,78 mmol, 0,10 equiv), e bicarbonato de sódio (1,7 g, 20,24 mmol, 3,00 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 3 horas a 70 ºC, e então foi diluída com 20 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:100-1:5) como eluente, originando 1,2 g (78 %) de [2-(3-clorofenil)piridin-3-il]metanol na forma de um sólido branco.

[0279] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de [2-(3-clorofenil)piridin-3-il]metanol (600 mg, 2,73 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (10 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora no refluxo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Tal resultou em 500 mg (77 %) de 3-(clorometil)-2-(3-clorofenil)piridina na forma de um sólido branco.

[0280] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(3-clorofenil)piridina (309 mg, 1,30 mmol, 1,00 equiv), 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (200 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (361 mg, 2,61 mmol, 2,00 equiv) em CH_3CN (20 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 ºC, e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (300 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm;

fase móvel, água com TFA 0,05 % e MeCN (20,0 % de MeCN até 60,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 20,0 % em 1 minuto); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 71 mg (9 %) de 5-[[2-(3-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído; bis(ácido trifluoracético) na forma de um sólido amarelo. ^{1}HRMN (400MHz, DMSO-*d6*) δ 10,07(s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,20(m, 2H), 7,79(s, 1H), 7,60(m, 4H), 6,95(m, 1H), 5,21(m, 2H), 3,85(s, 3H); MS (ESI) m/z 355 $[M+H]^+$.

[0281] GBT893 Preparação de 5-[[2-(4-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído



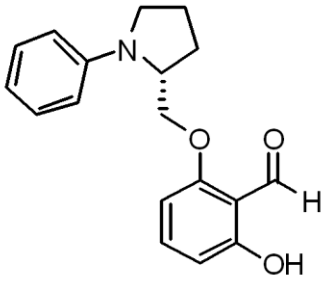
[0282] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de ácido (4-clorofenil)borónico (1,6 g, 10,23 mmol, 1,20 equiv), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (570 mg, 0,78 mmol, 0,10 equiv), e bicarbonato de sódio (1,7 g, 20,24 mmol, 3,00 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 ºC, e então foi diluída com 100 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo

(1:100-1:5) como eluente, originando 1 g (65 %) de [2-(4-clorofenil)piridin-3-il]metanol na forma de um óleo amarelo claro.

[0283] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de [2-(4-clorofenil)piridin-3-il]metanol (1 g, 4,55 mmol, 1,00 equiv) em cloreto de tionila (5 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora no refluxo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Tal resultou em 1 g (92 %) de 3-(clorometil)-2-(4-clorofenil)piridina na forma de um sólido branco.

[0284] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3-(clorometil)-2-(4-clorofenil)piridina (309 mg, 1,30 mmol, 1,00 equiv), 5-hidroxi-2-metoxipiridino-4-carbaldeído (200 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (361 mg, 2,61 mmol, 2,00 equiv) em CH_3CN (20 mL). A solução resultante foi agitada por 4 horas a 70 ^oC, e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (300 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,05 % e MeCN (20,0 % de MeCN até 60,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 20,0 % em 1 minuto); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 148,2 mg (20 %) de 5-[[2-(4-clorofenil)piridin-3-il]metoxi]-2-metoxipiridino-4-carbaldeído; bis(ácido trifluoracético) na forma de um sólido amarelo. ^{1}HRMN (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,05(s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,16(m, 2H), 7,64(m, 2H), 7,50(m, 3H), 5,32(s, 2H), 3,81(s, 3H); MS (ESI) m/z 355 $[M+H]^+$.

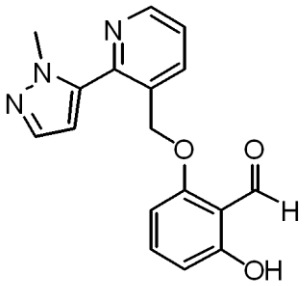
GBT903



(*R*)-2-hidroxi-6-((1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído

[0285] GBT903 - Preparação de (R)-2-hidroxi-6-((1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído. O composto foi preparado a partir de (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol e iodobenzeno de acordo com o esquema 8, etapas reacionais 3 e 4. ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,96 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 6,77 – 6,64 (m, 3H), 6,53 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,53 (dt, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,11 (dqt, *J* = 13,0, 6,4, 2,8 Hz, 4H). MS (M+H)+ encontrado para $C_{18}H_{19}NO_3$: 298,2.

GBT904

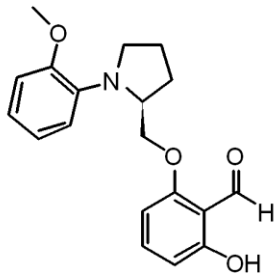


2-hidroxi-6-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

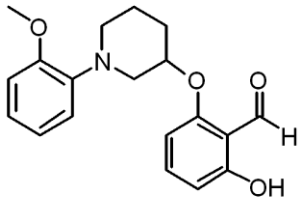
[0286] GBT904 - **Preparação de 2-hidroxi-6-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído.** O composto foi preparado a partir de (2-cloropiridin-3-il)metanol e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acordo com o esquema

9, etapas reacionais 1, 2 e 4. Na etapa 4, foi usado 2-hidroxi-6-(metoximetoxi)benzaldeído; o grupo protetor de éter MOM saiu após a reação, dando origem ao produto final. ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,94 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 4,0Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). MS (M+H) encontrado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$: 310,3.

GBT907 e GBT908



(*S*)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído



2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído

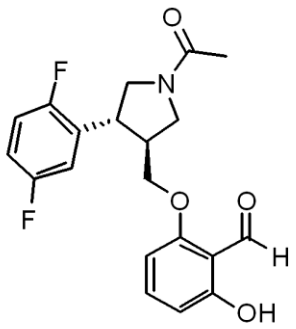
[0287] GBT907 e GBT908 - Preparação de (*S*)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído (GBT907) e 2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído (GBT908). A reação de (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol com 2-iodoanisol, e subsequente reação de Mitsunobu, de acordo com o esquema 8, originou uma mistura de GBT907 e GBT908 em uma proporção 3:2, tendo sido separados por HPLC preparativa de fase reversa.

[0288] GBT907- (*S*)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,96 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,37 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,04 – 6,87 (m, 3H), 6,84 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (ddt, *J* = 13,7, 8,4, 0,7 Hz, 2H), 4,66 (tt, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 – 3,58 (m, 1H),

3,29 (dt, *J* = 9,9, 4,3 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 11,3, 8,3 Hz, 1H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,20 (dd, *J* = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 2,00 (dp, *J* = 13,0, 4,6 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,72 (dddd, *J* = 13,0, 10,7, 9,0, 4,3 Hz, 1H). MS (M+H)+ encontrado para $C_{19}H_{21}NO_4$: 328,3).

[0289] GBT908- 2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído (40 mg, ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,91 (s, 1H), 10,09 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 4H), 6,46 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,49 (tt, *J* = 7,2, 4,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (ddd, *J* = 9,1, 7,3, 6,3 Hz, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,09 – 1,86 (m, 3H), MS (M+H)+ encontrado para $C_{19}H_{21}NO_4$: 328,3).

GBT912

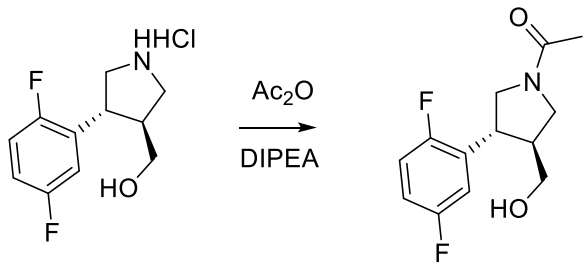


2-(((3*S*,4*R*)-1-acetil-4-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído

[0290] GBT912- 2-(((3*S*,4*R*)-1-acetil-4-(2,5-difluorfenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído. O composto foi preparado a partir de -(2,5-difluorfenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona e 2,6-dihidroxibenzaldeído (INT-7) usando o método geral A (condições de Mitsunobu). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,90 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,55 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,11 (s, 3H). MS (M+H)+ encontrado para $C_{20}H_{19}F_2NO_4$:

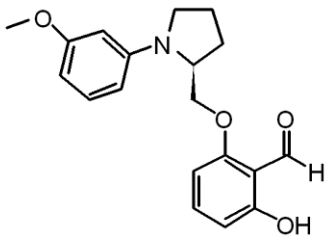
376,3.

[0291] Preparação de -(2,5-difluorfenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona

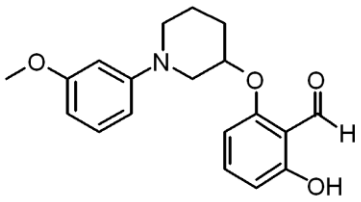


[0292] A uma solução de cloridrato de ((3*S*,4*R*)-4-(2,5-difluorfenil)pirrolidin-3-il)metanol (200 mg, 0,8 mmol) em DCM (2 mL) a 0 °C adicionou-se DIPEA (0,3 mL, 1,68 mmol) e Ac_2O (90 mg, 0,84 mmol), depois de agitada por 30 minutos, a solução foi diluída com DCM, a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Saturado, salmoura, foi seca em $MgSO_4$ e concentrada, originando 1-((3*R*,4*S*)-3-(2,5-difluorfenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona na forma de produto bruto (175 mg).

GBT913 e GBT914



(*S*)-2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído



2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído

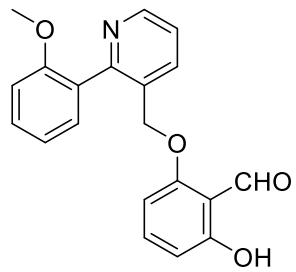
[0293] GBT913 e GBT914 - Preparação de (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído (GBT913) e 2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído (GBT914). A reação de (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol com 3-iodoanisol, e subsequente

reação de Mitsunobu, de acordo com o esquema 8, originou uma mistura de GBT913 e GBT914 em uma proporção 5:4, tendo sido separados por HPLC preparativa de fase reversa.

[0294] GBT913- (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,95 (s, 1H), 10,37 (t, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (dq, *J* = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 3H), 6,23 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,50 (ddd, *J* = 9,0, 5,6, 3,5 Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,17 – 1,98 (m, 4H). MS (M+H)+ encontrado para $C_{19}H_{21}NO_4$: 328,3

GBT914 - 2-hidroxi-6-((1-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)benzaldeído ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,94 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,25 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 1H), 6,51 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 2H), 6,48 – 6,37 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 12,4, 7,6 Hz, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H). MS (M+H)+ encontrado para $C_{19}H_{21}NO_4$: 328,4).

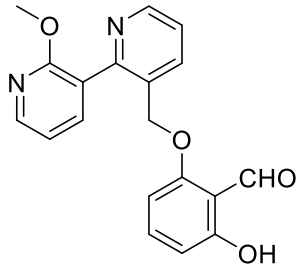
GBT916



[0295] GBT916 - 2-hidroxi-6-((2-(2-metoxifenil)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído. O composto foi preparado a partir de (2-cloropiridin-3-il)metanol e ácido (2-metoxifenil)borónico de acordo com o esquema 9, etapas reacionais 1, 2 e 4. Na etapa 4, alquilação com 2,6-

dihidroxibenzaldeído, obteve-se o produto do sal de TFA após purificação por HPLC. ^{1}HRMN (300MHz, DMSO, ppm): 11,71 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,47 (m, 1H) 6,38 (m, d, J=8,4Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); MS (ES, *m/z*): 336 $[M+1]^+$.

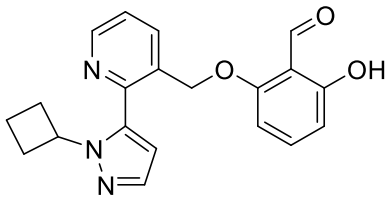
GBT917



[0296] GBT917 - **2-hidroxi-6-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)benzaldeído.** O composto foi preparado a partir de (2-cloropiridin-3-il)metanol e ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico de acordo com o esquema 9, etapas reacionais 1, 2 e 4. Na etapa 4, alquilação com 2,6-dihidroxibenzaldeído, obteve-se o produto do sal de TFA após purificação por HPLC.

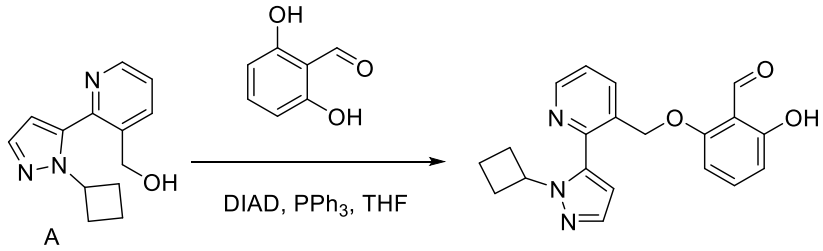
^{1}HRMN (300MHz, CDCl3, *ppm*): 11,91 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ES, *m/z*): 337 $[M+1]^+$

GBT930

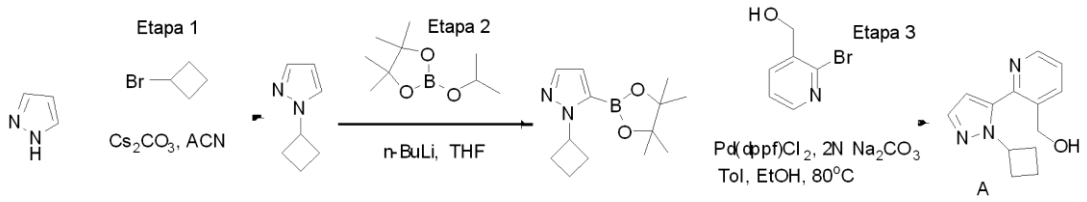


[0297] GBT930- **2-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-**

3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído. O composto foi preparado por reação de Mitsunobu (esquema 9, etapa 3) de (2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (**A**) com 2,6-dihidroxibenzaldeído (INT3). Obteve-se o produto na forma de um sólido amarelo claro. ^{1}HRMN (300MHz, CDCl3, ppm): 11,95 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,97 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,56 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,23 (d, J=8,4Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); (ES, *m/z*): 350 $[M+1]^+$



[0298] Preparação de intermediário A. Intermediário A foi preparado a partir de pirazol em três etapas de acordo com o esquema embaixo.

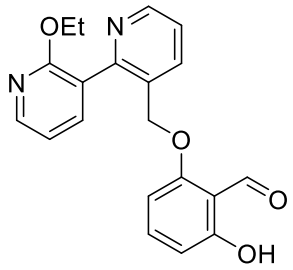


[0299] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 500 mL, foi colocada uma solução de 1H-pirazol (10 g, 146,89 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (95,9 g, 294,33 mmol, 2,00 equiv), e bromociclobutano (29,7 g, 220,00 mmol, 1,50 equiv) em CH_3CN (150 mL). A solução resultante foi agitada por uma noite a 80 ^oC, e então foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:400-1:200) como eluente, originando 8 g (45 %) de 1-ciclobutil-1H-pirazol na forma de um líquido incolor.

[0300] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 1-ciclobutil-1H-pirazol (6,5 g, 53,21 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (100 mL). Tal foi seguido da adição de BuLi (2,5 M, 22,7 mL, 1,10 equiv) gota a gota com agitação a -30 °C. A mistura foi agitada por 30 minutos à mesma temperatura. A este sistema adicionou-se 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (14,9 g, 80,08 mmol, 1,50 equiv) gota a gota com agitação a -78 °C. A solução resultante foi agitada por 3 horas a -78 °C, e então foi interrompida pela adição de 30 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:200-1:30) como eluente, dando origem a 6,2 g (47 %) de 1-ciclobutil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol na forma de um óleo incolor.

[0301] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 1-ciclobutil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (791 mg, 3,19 mmol, 2,00 equiv), (2-bromopiridin-3-il)metanol (500 mg, 2,66 mmol, 1,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (217 mg, 0,30 mmol, 0,10 equiv), e carbonato de sódio (670 mg, 6,32 mmol, 3,00 equiv) em uma mistura de solventes de dioxano (10 mL) e água (10 mL). A solução resultante foi agitada por 2 horas a 80 °C. A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:3-1:1) como eluente, dando origem a 200 mg (33 %) de [2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]metanol na forma de um óleo amarelo.

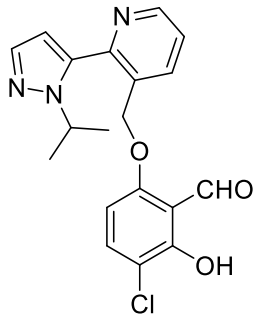
GBT934



[0302] GBT934- 2-((2'-etoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído

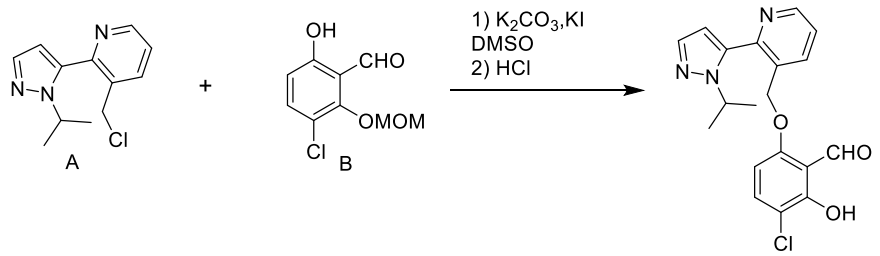
O composto foi preparado a partir de (2-cloropiridin-3-il)metanol e ácido ((2-etoxipiridin-3-il)borónico de acordo com o esquema 9, etapas reacionais 1, 2 e 4. Na etapa 4, alquilação com 2,6-dihidroxibenzaldeído (INT3), obteve-se o produto do sal de TFA na forma de um sólido branco após purificação por HPLC. ^{1}HRMN (400MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 11,91 (*s l*, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,97 (*s l*, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,46 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*:) 351,1 $[M+1]^+$

GBT948

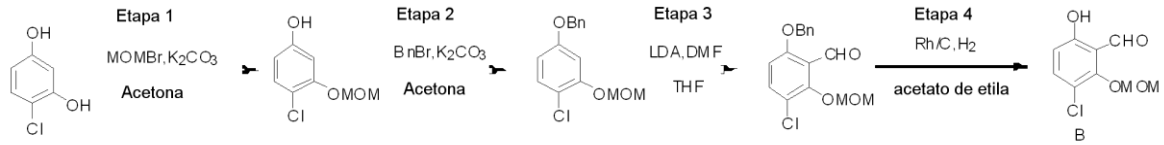


[0303] GBT948- 3-cloro-2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído. O composto foi preparado usando a etapa reacional geral 4 do esquema 9, por O-alquilação de 3-cloro-6-hidroxi-2-(metoximetoxi)benzaldeído (**B**) com 3-(clorometil)-2-(1-

isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (**A**) e subsequente desproteção do éter de MOM por tratamento com HCl aquoso 6 N em THF. ^{1}HRMN (400MHz,$CDCl_3$, *ppm*): 12,49(s, 1H), 10,34(s, 1H), 8,80(dd, *J*=3,6Hz, 1H), 8,00(dd, *J*=5,7Hz, 1H), 7,63(d, *J*=1,2Hz, 1H),7,47(m, 2H), 6,36 (m, 2H) ,5,11 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 4,70(m, 1H), 4,61(m, 1H), 1,53(d, *J*=4,5Hz, 6H); MS (ES, *m/z*): 372[M+1]$^+$



[0304] O intermediário de fenol aldeído protegido com MOM B foi preparado de acordo com o esquema sintético seguinte:



[0305] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 2000 mL, foi colocada uma solução de 4-clorobenzeno-1,3-diol (50,0 g, 345,89 mmol, 1,00 equiv) e carbonato de potássio (95 g, 687,36 mmol, 2,00 equiv) em acetona (1000 mL). Tal foi seguido da adição de MOMBr (40 g, 320,10 mmol, 0,90 equiv) gota a gota com agitação. A solução resultante foi agitada por 60 horas à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10-1:2) como eluente, dando origem a 49 g (75 %) de 4-cloro-3-(metoximetoxi)fenol na forma de um óleo incolor.

[0306] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 1000 mL, foi colocada uma solução de 4-cloro-3-(metoximetoxi)fenol (49,0 g,

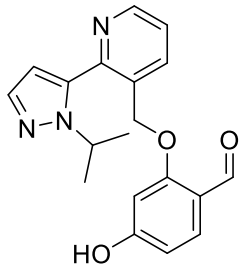
259,80 mmol, 1,00 equiv) e carbonato de potássio (57,4 g, 415,31 mmol, 1,60 equiv) em acetona (500 mL). Tal foi seguido da adição de BnBr (55 g, 321,58 mmol, 1,20 equiv) gota a gota com agitação em 40 minutos. A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:99-1:10-1:2) como eluente, dando origem a 40,0 g (55 %) de 4-(benziloxi)-1-cloro-2-(metoximetoxi)benzeno na forma de um óleo incolor.

[0307] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras de 500 mL, foi colocada uma solução de bis(propan-2-il)amina (29,7 g, 293,51 mmol, 5,00 equiv) em tetrahidrofurano (70 mL). Tal foi seguido da adição de BuLi (100 mL, 3,00 equiv) gota a gota com agitação a -78 ^{o}C. A mistura foi agitada por 10 minutos a -78 ^{o}C, então foi agitada por 10 minutos a 0 ^{o}C. A este sistema adicionou-se uma solução de 4-(benziloxi)-1-cloro-2-(metoximetoxi)benzeno (23,3 g, 83,59 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (70 mL) gota a gota com agitação a -78 ^{o}C. A mistura foi agitada por 1 hora a -40 ^{o}C. À mistura adicionou-se N,N-dimetilformamida (18,3 g, 250,38 mmol, 3,00 equiv) gota a gota com agitação a -78 ^{o}C. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a -78 ^{o}C. A reação foi então interrompida pela adição de 50 mL de NH_4Cl (aq). A solução resultante foi diluída com 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente. Tal resultou em 8,8 g (34 %) de 6-(benziloxi)-3-cloro-2-(metoximetoxi)benzaldeído na forma de um sólido amarelo.

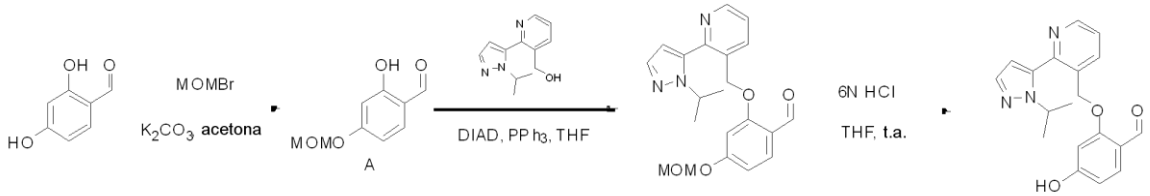
[0308] Etapa 4: Em um balão de fundo redondo de 500 mL, foi colocada uma solução de 6-(benziloxi)-3-cloro-2-

(metoximetoxi)benzaldeído (8,8 g, 28,69 mmol, 1,00 equiv) em acetato de etila (100 mL). Adicionou-se Rh/C (1,0 g) à reação. A solução resultante foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente sob 1 atm de hidrogênio gasoso. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente. Tal resultou em 5,2 g (84 %) de 3-cloro-6-hidroxi-2-(metoximetoxi)benzaldeído na forma de um sólido amarelo claro.

GBT954

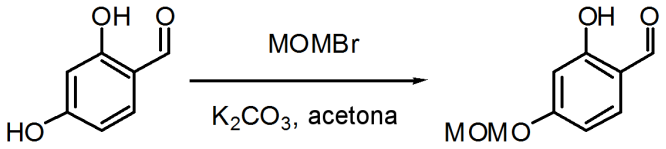


[0309] GBT954- 4-hidroxi-2-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído. O composto foi preparado por reação de Mitsunobu (esquema 9, etapa 3) de 2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzaldeído (**A**) com (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (**B**) e subsequente desproteção do éter de MOM por tratamento com HCl aquoso 6 N em THF de acordo com o esquema embaixo. ^{1}HRMN (400MHz, DMSO, ppm): 10,70 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,22 (d, J=8Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 6,52 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,37 (m, 6H); (ES, *m/z*): 338 $[M+1]^+$



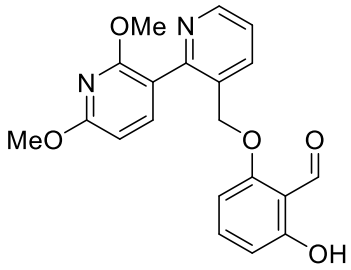
[0310] Preparação de intermediário 2-hidroxi-4-

(metoximetoxi)benzaldeído (**A**)



[0311] Em um balão de fundo redondo 100 mL, foi colocada uma solução de 2,4-dihidroxibenzaldeído (3 g, 21,72 mmol, 1,00 equiv), MOMBr (3,2 g, 25,60 mmol, 1,20 equiv), e carbonato de potássio (3,9 g, 28,22 mmol, 1,30 equiv) em acetona (20 mL). A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 30 mL de H_2O. A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:50-1:30) como eluente, dando origem a 2,6 g (66 %) de 2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzaldeído na forma de um sólido branco.

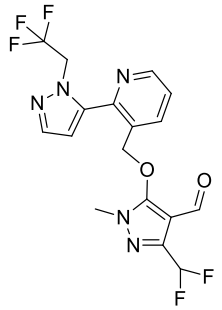
GBT967



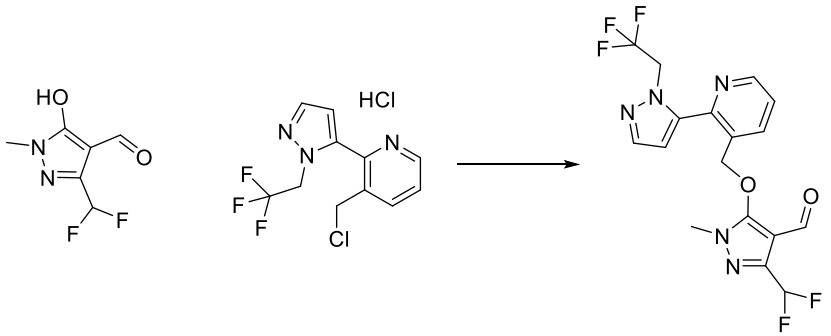
[0312] GBT967- 2-((2',6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído. O composto foi preparado a partir de (2-cloropiridin-3-il)metanol e 2,6-dimetoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acordo com o esquema 9, etapas reacionais 1, 2 e 4. Na etapa 4, alquilação com 2,6-dihidroxibenzaldeído, obteve-se o produto do sal de TFA na forma de um sólido branco após purificação por HPLC. ^{1}HRMN (400MHz, DMSO, ppm): 10,04 (s, 1H), 8,65 (m, 1H),

8,14 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,73 (d, J=8Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,50 (m, 3H), 5,16 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 1H); (ES, *m/z*): 367 $[M+1]^+$

GBT000985



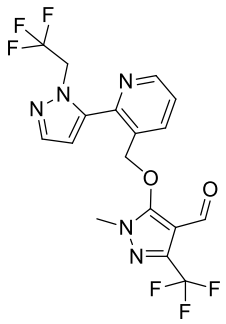
[0313] GBT985- 3-(difluormetil)-1-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-1H-pirazol-4-carbaldeído.



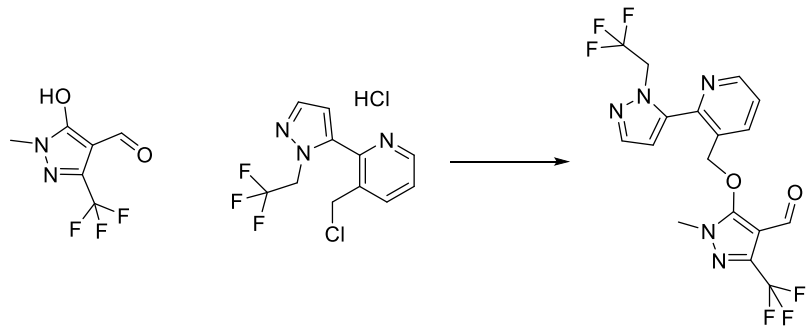
[0314] 3-(Difluormetil)-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (100 mg, 0,568 mmol) foi dissolvido em DMF (2,8 mL). Então adicionaram-se cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (0,195 g, 0,625 mmol) e carbonato de potássio (0,235 g, 1,7 mmol) e a mistura foi agitada em uma placa térmica a 60 °C por 16 horas. A mistura reacional foi esfriada e adicionaram-se água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL). Após secagem em sulfato de sódio e evaporação,

o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (5 – 50 % acetato de etila/hexanos), originando 86 mg (36 %) de 3-(difluormetil)-1-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-1H-pirazol-4-carbaldeído na forma de um sólido quase branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,31 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,66, 7,83 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 53,67 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,24 (q, J = 8,60 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H). MS (ESI) m/z 416 $[M+H]^+$.

GBT986



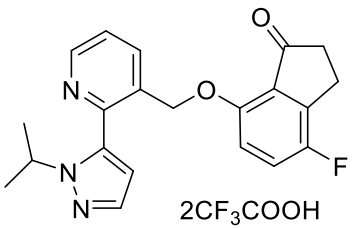
[0315] GBT986- 1-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-carbaldeído



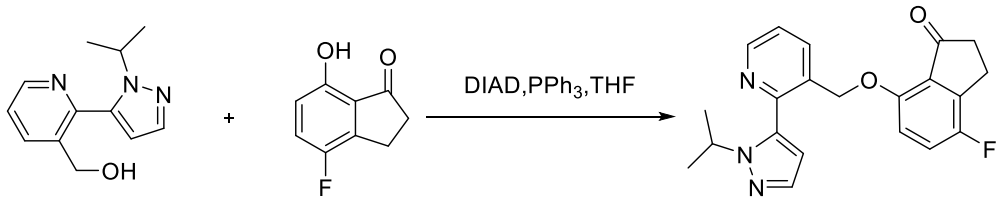
[0316] 5-Hidroxi-1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (100 mg, 0,515 mmol) foi dissolvido em DMF (2,5 mL).). Então adicionaram-se cloridrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridina (0,177 g, 0,567 mmol) e carbonato de potássio

(0,213 g, 1,545 mmol) e a mistura foi agitada em uma placa térmica a 60 °C por 16 horas. A mistura reacional foi esfriada e adicionaram-se água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL). Após secagem em sulfato de sódio e evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (5 – 50 % de acetato de etila/hexanos), originando 86 mg (36 %) de 1-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-carbaldeído na forma de um sólido quase branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,87 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 4,33 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,73 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,74 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 4,64, 7,84 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,70 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,24 (q, *J* = 8,60 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H). MS (ESI) m/z 434 $[M+H]^+$.

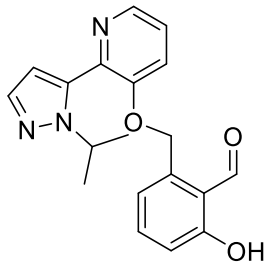
GBT1065



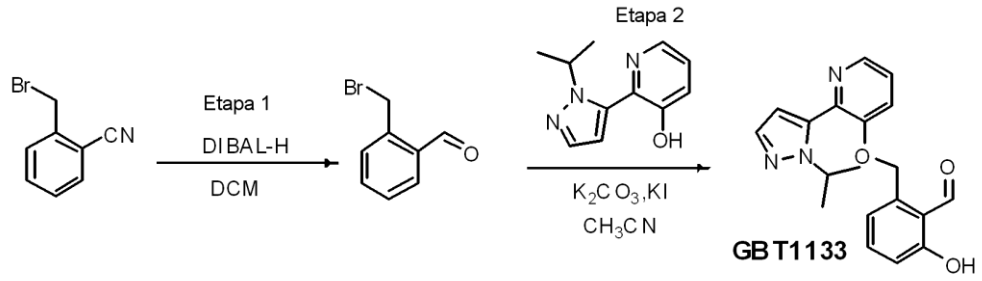
[0317] GBT1065 - bis(2,2,2-trifluoracetato) de 4-fluor-7-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. O composto foi preparado por reação de Mitsunobu de 4-fluor-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona com [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol de acordo com o esquema 9, etapa reacional 3. Obteve-se o produto do sal de TFA na forma de um sólido branco após purificação por HPLC. ^{1}HRMN (300MHz, DMSO, *ppm*): 8,72 (m, 1H),8,23 (m, 1H), 7,56(m, 1H), 7,51(d, J=1,8Hz, 1H), 7,43(m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,58(d, J=1,8Hz, 1H), 5,08(s, 2H), 4,63(m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,6Hz, 6H); MS (ES, *m/z*): 366$[M+1]^+$



GBT1133



[0318] GBT1133- 2-(((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)oxi)metil)benzaldeído. O composto foi preparado a partir de etil 2-(bromometil)benzonitrila em 2 etapas de acordo com o esquema reacional embaixo.

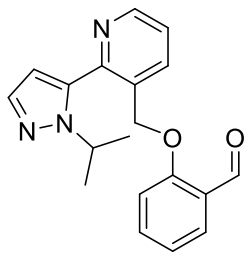


[0319] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-(bromometil)benzonitrila (1,0 g, 5,10 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano (40 mL). Tal foi seguido da adição de DIBAL-H (5,5 mL, 1,10 equiv) a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 3,5 horas a 0 °C. A reação foi então interrompida pela adição de 10 mL de HBr a 5 % a 0 °C. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente. Tal resultou

em 500 mg (49 %) de 2-(bromometil)benzaldeído na forma de um óleo verde.

[0320] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 2-(bromometil)benzaldeído (150 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv) em CH_3CN (25 mL). Adicionaram-se à reação 2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-ol (150 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (210 mg, 1,52 mmol, 2,00 equiv), e KI (40 mg, 0,30 equiv). A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 6 horas, e então foi esfriada para a t.a. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H_2O, e então foi extraída com 3x20 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x30 mL de salmoura e concentradas sob vácuo. O produto bruto (200 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,05 % e MeCN (38,0 % de MeCN até 55,0 % em 8 minutos); Detector, nm. Tal proporcionou 98,6 mg (41 %) de 2-[([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]oxi)metil]benzaldeído na forma de um sólido amarelo claro. ^{1}HRMN (300MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 10,01 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,88(m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,61-7,79(m, 6H), 6,61(d, *J*=2,1Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,69-4,78 (m, 1H), 1,46(d, *J*=6,6Hz, 6H); (ES, *m/z*): 322 $[M+1]^+$

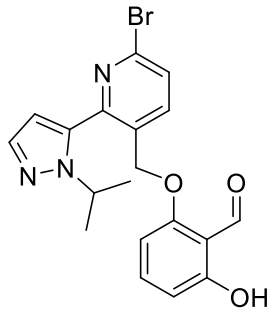
GBT1197



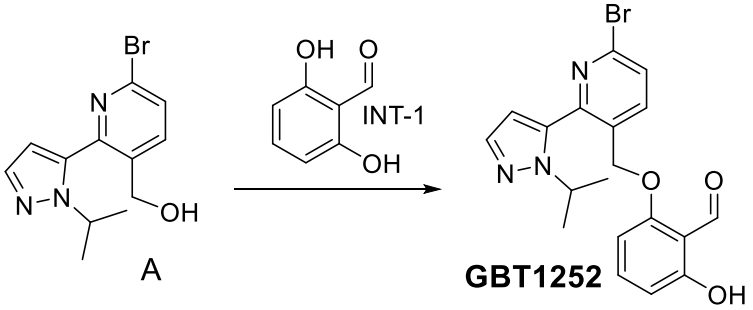
[0321] GBT1197- 2-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído. O composto foi preparado por O-alquilação de 2-hidroxibenzaldeído com 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-

pirazol-5-il)piridina (INT-4). Obteve-se o produto do sal de TFA na forma de um sólido branco após purificação por HPLC. ^{1}HRMN (300MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 10,49(s, 1H), 8,78(m, 1H), 8,16(m, 1H), 7,88(m, 1H), 7,69(d, *J*=6,0Hz, 1H),7,54(m, *2*H), 7,13(m, 1H) , 6,90(d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,41(d, *J*=1,8Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,62 (m, 1H); (ES, *m/z*): 322[M+1]$^+$

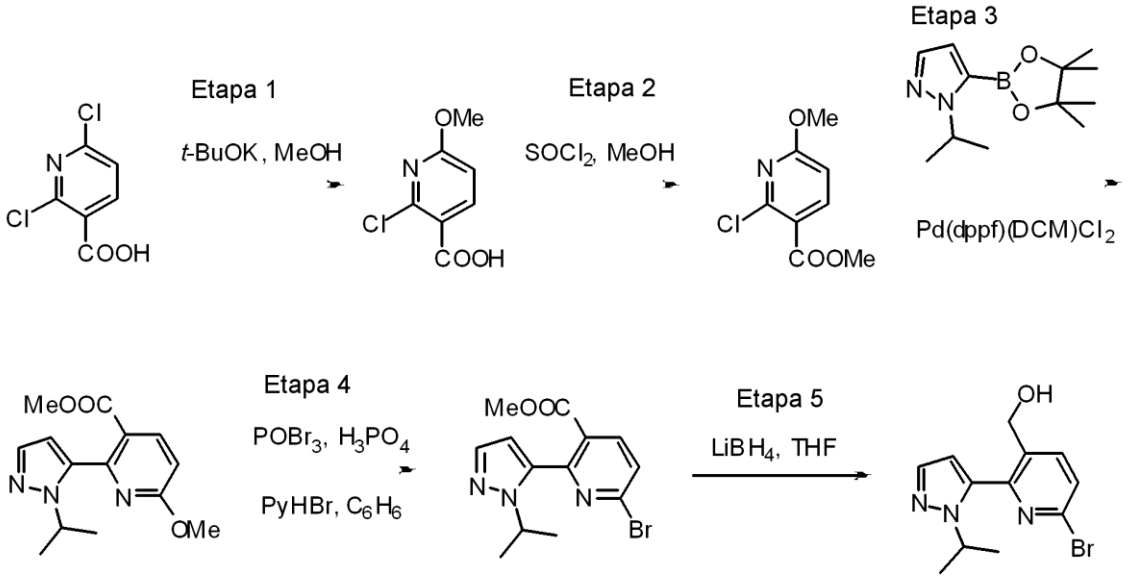
GBT1252



[0322] GBT1252- 2-((6-bromo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído. O composto foi preparado por reação de Mitsunobu de (6-bromo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (intermediário A) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (INT-3) de acordo com o esquema 9, etapa reacional 3. Obteve-se o produto na forma de um sólido branco após purificação em coluna "flash". ^{1}HRMN (300MHz, DMSO, *ppm*): 11,70 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H); (ES, *m/z*:) 418,1 [M+1]$^+$



[0323] Preparação de intermediário A. Intermediário A foi preparado a partir de ácido 2,6-dicloropiridino-3-carboxílico em cinco etapas de acordo com o esquema sintético embaixo.



[0324] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 500 mL, foi colocada uma solução de ácido 2,6-dicloropiridino-3-carboxílico (25 g, 130,21 mmol, 1,00 equiv) em metanol (350 mL). Tal foi seguido da adição de t-BuOK (43,8 g, 390,34 mmol, 3,00 equiv), em porções a 0 °C. A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 3 dias. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, e então foi diluída com 400 mL de água. O valor de pH da solução foi ajustado para 1 com cloreto de hidrogênio aquoso. Os sólidos foram recolhidos por filtração. O sólido foi seco em um forno sob pressão reduzida. Tal proporcionou 20,5 g (84 %) de ácido 2-cloro-6-metoxipiridino-3-carboxílico na forma de um sólido branco.

[0325] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de ácido 2-cloro-6-metoxipiridino-3-carboxílico (11,3 g, 60,24 mmol, 1,00 equiv) em metanol (50 mL). Tal foi seguido da adição de $SOCl_2$ (26 mL, 5,00 equiv) gota a gota com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e por

mais 2 horas no refluxo. A solução resultante foi diluída com 100 mL de água. O valor de pH da solução foi ajustado para 10 com carbonato de sódio aquoso 2 M. A solução resultante foi extraída com 3x80 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 1x150 mL de água e 1x100 mL de salmoura, foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, dando origem a 7,8 g (64 %) de 2-cloro-6-metoxipiridino-3-carboxilato de metila na forma de um sólido branco.

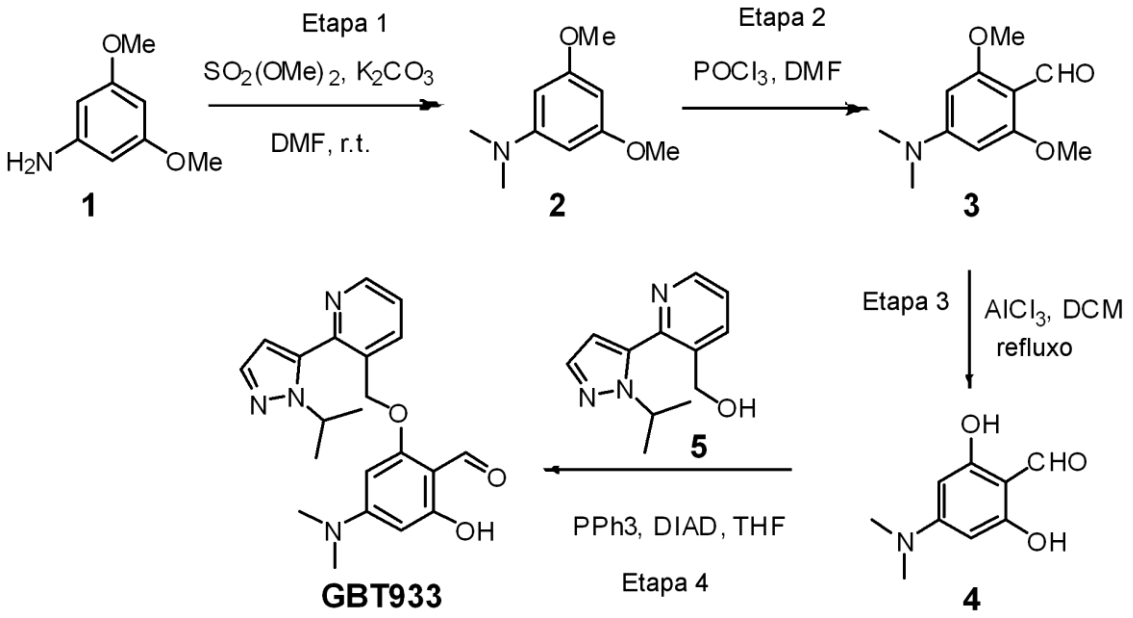
[0326] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 2-cloro-6-metoxipiridino-3-carboxilato de metila (3,29 g, 16,32 mmol, 1,00 equiv), 1-(propan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,63 g, 19,61 mmol, 1,20 equiv), tolueno (45 mL), etanol (15 mL), carbonato de sódio (2 M em H_2O) (15 mL). Tal foi seguido da adição de Pd(dppf)(DCM)Cl_2 (665 mg, 0,05 equiv). A solução resultante foi agitada por 20 horas a 90 ^oC. A reação foi então interrompida pela adição de 20 mL de água e 100 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de água e 1x50 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25-1:15) como eluente, dando origem a 3,83 g (85 %) de 6-metoxi-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila na forma de um óleo amarelo claro.

[0327] Etapa 4: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocado 6-metoxi-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila (3,6 g, 13,08 mmol, 1,00 equiv), C_6H_6 (60 mL), H_3PO_4 (85 %) (150 mg, 1,53 mmol, 0,10 equiv), PyHBr (208 mg, 1,30 mmol, 0,10 equiv), $POBr_3$ (11,5 g, 40,11 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 40 horas. A mistura reacional foi esfriada para 0 ^oC com um banho de gelo. O valor de pH da solução

foi ajustado para 10 com carbonato de potássio saturado. A solução resultante foi extraída com 3x80 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de água e 1x50 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10-1:8) como eluente. Tal proporcionou 2,62 g (62 %) de 6-bromo-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila na forma de um óleo amarelo.

[0328] Etapa 5: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocado 6-bromo-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila (2,62 g, 8,08 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL). Tal foi seguido da adição de $LiBH_4$ (350 mg, 16,07 mmol, 2,00 equiv) a 0 ^oC. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 0 ^oC e por mais 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional foi esfriada para 0 ^oC com um banho de gelo. A reação foi então interrompida pela adição de 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x60 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de água e 1x50 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:8-1:5) como eluente, dando origem a 1,97 g (82 %) de [6-bromo-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol na forma de um sólido amarelo claro.

GBT933



[0329] GBT933 - 4-(dimetilamino)-2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

[0330] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 3,5-dimetoxianilina (**1**) (4,6 g, 30,03 mmol, 1,00 equiv) e carbonato de potássio (14,6 g, 105,64 mmol, 4,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (80 mL). Tal foi seguido da adição de $SO_2(OMe)_2$ (8,4 g, 66,67 mmol, 2,00 equiv) gota a gota com agitação a 0 °C. A mistura foi agitada por 2 horas a 0 °C. A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente, e então foi interrompida pela adição de 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x80 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x50 mL de água e 1x50 mL de salmoura, foram secas em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com PE:EA (30:1-10:1) como eluente, dando origem a 2,8 g (51 %) de 3,5-dimetoxi-N,N-dimetilanilina (**2**) na forma de um sólido branco.

[0331] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3,5-dimetoxi-N,N-dimetilanilina (**2**) (2,4 g, 13,24 mmol, 1,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (25 mL). Tal foi

seguido da adição de $POCl_3$ (2,57 g, 16,76 mmol, 1,30 equiv) gota a gota com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 15 minutos a 0 °C, e então foi interrompida pela adição de 100 mL de hidróxido de sódio (aq). O valor de pH da solução foi ajustado para 12 com hidróxido de sódio (aq). A solução resultante foi extraída com 3x60 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x60 mL de água e 1x60 mL de salmoura, foram secas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:1-1:0) como eluente, originando 2,08 g (75 %) de 4-(dimetilamino)-2,6-dimetoxibenzaldeído (**3**) na forma de um sólido branco.

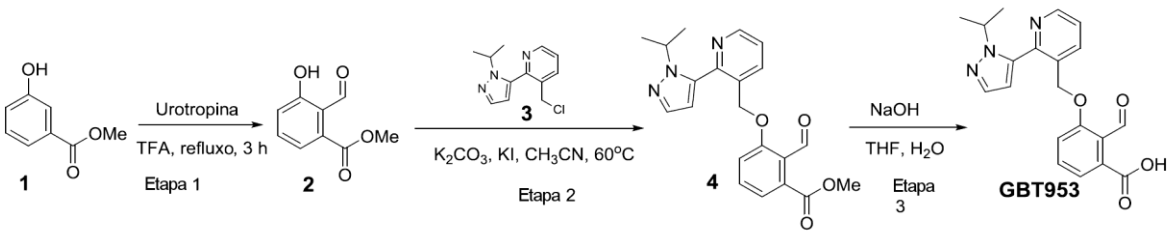
[0332] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(dimetilamino)-2,6-dimetoxibenzaldeído (**3**) (630 mg, 3,01 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano (25 mL). Adicionou-se à reação $AlCl_3$ (6 g, 45,11 mmol, 12,50 equiv). A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 24 horas. O valor de pH da solução foi ajustado para 8-9 com bicarbonato de sódio (aq). A solução resultante foi extraída com 3x80 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x60 mL de água e 1x60 mL de salmoura, foram secas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, dando origem a 383 mg (70 %) de 4-(dimetilamino)-2,6-dihidroxibenzaldeído (**4**) na forma de um sólido amarelo claro.

[0333] Etapa 4: Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol (**5**) (132 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), 4-(dimetilamino)-2,6-dihidroxibenzaldeído (**4**) (110 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (207,3 mg, 0,79 mmol, 1,30 equiv) em tetrahidrofurano (10 mL). Adicionou-se DIAD (160 mg, 0,79 mmol, 1,30 equiv) à reação gota a gota a 0 °C. A

solução resultante foi agitada por 10 minutos a 0 °C e por mais 2 horas à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida com 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x40 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x20 mL de água e 1x20 mL de salmoura, foram secas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,05 % e MeCN (30,0 % de MeCN até 60,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 4 minutos, diminuindo para 30,0 % em 2 minutos); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 60 mg (26 %) de 4-(dimetilamino)-2-hidroxi-6-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)benzaldeído (**GBT933**) na forma de um sólido amarelo claro.

[0334] ^{1}HRMN (400MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 12,45 (*s l*, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); MS (ES, *m/z*:) 381,2 $[M-2CF_3COOH+1]^+$

GBT953



[0335] GBT953 - (S)-2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

[0336] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 3-hidroxibenzoato de metila (3 g, 19,72

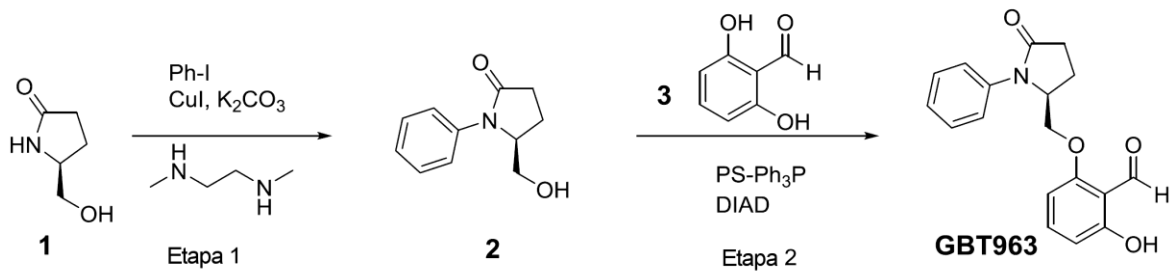
mmol, 1,00 equiv) em ácido trifluoracético (100 mL). Adicionou-se Urotropina (5,5 g, 39,29 mmol, 2,00 equiv) à reação. A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 2 horas. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, dando origem a 0,5 g (14 %) de 2-formil-3-hidroxibenzoato de metila na forma de um sólido amarelo.

[0337] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-formil-3-hidroxibenzoato de metila (400 mg, 2,22 mmol, 1,00 equiv) em CH3CN (30 mL). Adicionaram-se à reação 3-(clorometil)-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridina (523 mg, 2,22 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (927 mg, 6,71 mmol, 3,00 equiv), e KI (40 mg, 0,24 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 horas a 60ºC, e então foi diluída com 200 mL de EA. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de salmoura, e então foi concentrada sob vácuo. Tal proporcionou 500 mg (59 %) de 2-formil-3-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)benzoato de metila na forma de um óleo amarelo.

[0338] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-formil-3-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)benzoato de metila (100 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (10 mL). Tal foi seguido da adição de uma solução de hidróxido de sódio (22 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv) em água (3 mL) gota a gota com agitação a 0 ºC. A solução resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. O valor de pH da solução foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio (3 mol/L). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (100 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com

TFA 0,05 % e MeCN (30 % de MeCN até 60 % em 10 minutos, até 95 % em 3 minutos, diminuindo para 30 % em 2 minutos); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 30 mg (19 %) de ácido 2-formil-3-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)benzoico; bis(ácido trifluoracético) na forma de um sólido branco. ^{1}HRMN (300MHz, DMSO, ppm): 8,75(dd, J=4,8Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,59(m,3H), 7,40(d, J=7,8Hz, 1H), 7,33(d, J=8,1Hz, 1H), 6,66((d, J=7,8Hz, 1H) , 6,60 (s, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35(m, 6H); MS (ES, *m/z*):366 [M+1]+

GBT963



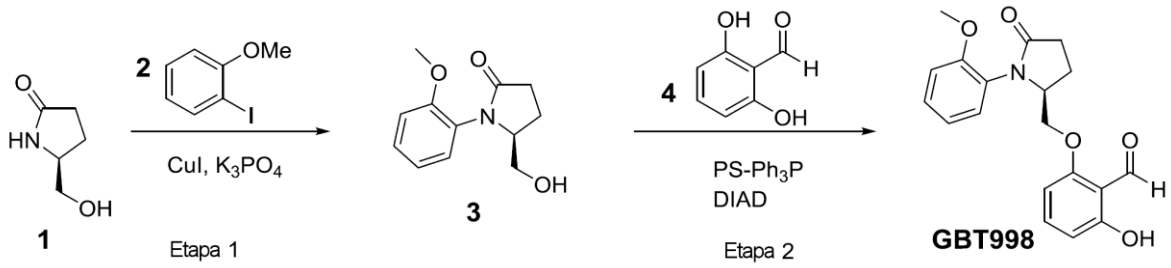
[0339] GBT963 - (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído

[0340] Etapa 1: A uma suspensão de (*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 2 mmol) e iodobenzeno (0,49 g, 2,4 mmol) em Dioxano (4 mL) adicionou-se CuI (0,08 g, 0,4 mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (0,05 mL, 0,4 mmol), K_2CO_3 (0,55 g, 4 mmol). Após aquecimento a 100 °C por 24 horas, a mistura foi esfriada e foi diluída com EtOAc, o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=100:0 até 0:100), originando (S)-5-(hidroximetil)-1-fenilpirrolidin-2-ona (280 mg).

[0341] Etapa 2: A uma solução de (*S*)-5-(hidroximetil)-1-fenilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,52 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (0,09 g, 0,65 mmol) em THF (5 mL) a 0 °C adicionou-se PPh_3 (suportado

em polímero, 650 mg, 0,78 mmol) e DIAD (0,16 mL, 0,78 mmol). Depois de agitada por 1 hora, foi diluída com AcCN, o material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado e purificado por HPLC preparativa, originando (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído (86 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,91 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 9,93 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,18 (m, 6H), 6,53 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 2,82 – 2,58 (m, 2H), 2,50 (ddt, *J* = 13,1, 9,9, 8,3 Hz, 1H), 2,16 (dddd, *J* = 13,6, 9,5, 5,1, 3,9 Hz, 1H). MS encontrado para $C_{18}H_{17}NO_4$: 312,3.

GBT998



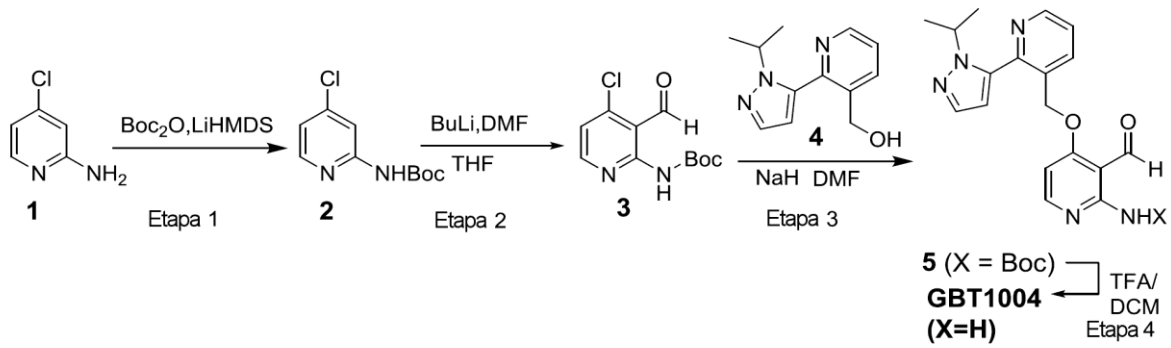
[0342] GBT998 - (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído

[0343] Etapa 1: A uma suspensão de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 2 mmol) e 1-iodo-2-metoxibenzeno (0,56 g, 2,4 mmol) em Dioxano (4 mL) adicionou-se CuI (0,08 g, 0,4 mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (0,05 mL, 0,4 mmol), K_3PO_4 (0,85 g, 4 mmol). Após aquecimento a 100 ºC por 24 horas, a mistura foi esfriada e foi diluída com EtOAc, o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=100:0 até 0:100), originando (*S*)-5-(hidroximetil)-1-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (110 mg).

[0344] Etapa 2: A uma solução de (*S*)-5-(hidroximetil)-1-

fenilpirrolidin-2-ona (115 mg, 0,54 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (0,10 g, 0,70 mmol) em THF (4 mL) a 0 °C adicionou-se PPh_3 (suportado em polímero, 675 mg, 0,81 mmol) e DIAD (0,16 mL, 0,81 mmol). Depois de agitada por 1 hora, foi diluída com AcCN, o material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado e purificado por coluna (EtOAc 100 %), originando (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzaldeído (53 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,92 (s, 1H), 9,68 (t, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,50 (dq, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 6,25 – 6,18 (m, 1H), 4,55 (dtd, *J* = 9,0, 5,1, 4,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,48 (dddd, *J* = 13,0, 9,6, 8,4, 7,3 Hz, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H). MS encontrado para $C_{19}H_{19}NO_5$: 342,3.

GBT1004



[0345] GBT1004 - 2-amino-4-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)nicotinaldeído

[0346] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-cloropiridin-2-amina (10 g, 77,78 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (150 mL). Tal foi seguido da adição de LiHMDS (1 M) (156 mL) gota a gota com agitação a 0°C. A mistura foi agitada por 20 minutos a 0 °C. A este sistema adicionou-se Boc_2O (17,02 g, 77,98 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 hora a 0 °C. A reação foi então interrompida pela adição de 100 mL de NH_4Cl. A

solução resultante foi extraída com 2x200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 1x150 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, foi lavada com 2x20 mL de EA/hexano (3:7). Tal resultou em 12,5 g (70 %) de N-(4-cloropiridin-2-il)carbamato de tert-butila na forma de um sólido branco.

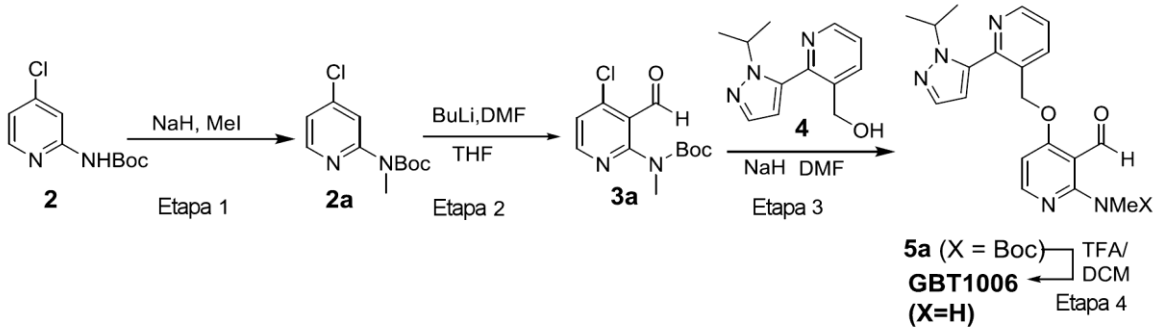
[0347] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras 100 mL, foi colocada uma solução de N-(4-cloropiridin-2-il)carbamato de tert-butila (2 g, 8,75 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (50 mL). Tal foi seguido da adição de BuLi (2,5 M) (7,0 mL, 2,00 equiv) gota a gota com agitação a -78 ºC em 20 minutos. A mistura foi agitada por 0,5 horas a -78 ºC. A este sistema adicionou-se N,N-dimetilformamida (2,0 mL, 3,00 equiv) gota a gota com agitação a -78 ºC em 5 minutos. A solução resultante foi agitada por 1 hora a -78 ºC. A reação foi então interrompida pela adição de 3 mL de cloreto de hidrogênio (12 M). A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 1x40 mL de bicarbonato de sódio a 5 % e 1x30 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com EA:PE (1:4). Tal resultou em 1,46 g (65 %) de N-(4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de tert-butila na forma de um sólido amarelo.

[0348] Etapa 3: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol (500 mg, 2,30 mmol, 1,20 equiv) em N,N-dimetilformamida (50 mL). Tal foi seguido da adição de hidreto de sódio (190 mg, 7,92 mmol, 2,50 equiv) a 0 ºC. A mistura foi agitada por 20 minutos a 0 ºC. A este sistema adicionou-se N-(4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de tert-butila (500 mg, 1,95 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente, e então foi interrompida pela

adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 8x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Tal resultou em 506 mg (59 %) de N-[3-formil-4-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)piridin-2-il]carbamato de tert-butila na forma de um óleo amarelo.

[0349] Etapa 4: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de ácido trifluoracético (10 mL) em diclorometano (60 mL), N-[3-formil-4-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)piridin-2-il]carbamato de tert-butila (500 mg, 1,14 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (500 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-010): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água com TFA 0,05 % e MeCN (5,0 % de MeCN até 26,0 % em 10 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 5,0 % em 2 minutos); Detector, Waters2545 UvDector 254&220nm. Tal resultou em 122,9 mg (32 %) de 2-amino-4-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)piridino-3-carbaldeído na forma de um sólido amarelo. ^{1}HRMN (300MHz, DMSO, *ppm*): 10,12(s, 1H), 8,79(m, 1H), 8,24(m, 2H), 7,59(m, 2H), 6,76(d, *J*=5,1Hz, 1H), 6,55(d, *J*=1,2Hz, 1H), 5,43(m,2H), 4,67(m,1H) , 1,36(m, 6H); MS (ES, *m/z*): 338 [M+1-3CF_3COOH]$^+$

GBT1006



[0350] GBT1006 - 4-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(metilamino)nicotinaldeído

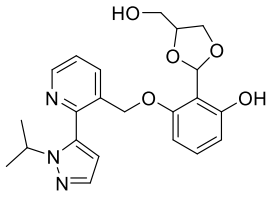
[0351] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de N-(4-cloropiridin-2-il)carbamato de tert-butila (3,0 g, 13,12 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (50 mL). Tal foi seguido da adição de hidreto de sódio (631 mg, 26,29 mmol, 1,20 equiv) a 0 °C. A mistura foi agitada por 20 minutos a 0 °C. A este sistema adicionou-se iodometano (2,24 g, 15,78 mmol, 1,20 equiv) gota a gota com agitação. A solução resultante foi agitada por 6 horas à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de 30 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Tal resultou em 3,01 g (95 %) de N-(4-cloropiridin-2-il)-N-metilcarbamato de tert-butila na forma de um óleo amarelo.

[0352] Etapa 2: Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras de 100 mL, foi colocada uma solução de N-(4-cloropiridin-2-il)-N-metilcarbamato de tert-butila (1,5 g, 6,18 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (50 mL). Tal foi seguido da adição de BuLi (2,5 M) (3,0 mL, 1,20 equiv) gota a gota com agitação a -78 °C. A mistura foi agitada por 30 minutos a -78 °C. A este sistema adicionou-se N,N-dimetilformamida (1,5 mL, 3,00 equiv) gota a gota com agitação a -78 °C. A solução resultante foi agitada por 1 hora a -78 °C. A reação foi então

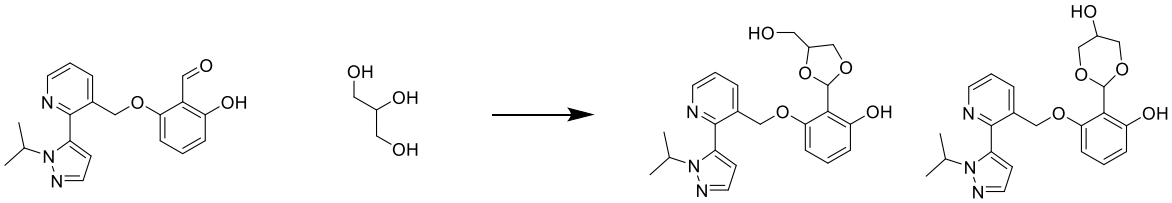
interrompida pela adição de 2,5 mL de cloreto de hidrogênio (12 M). A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 40 mL de EA. A mistura resultante foi lavada com 1x30 mL de bicarbonato de sódio a 5 % e 1x20 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com EA:PE (1:4). Tal resultou em 0,97 g (92 %) de 4-cloro-2-(metilamino)piridino-3-carbaldeído na forma de um sólido amarelo.

[0353] Etapas 3 & 4: Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol (1,15 g, 5,29 mmol, 1,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (40 mL). Tal foi seguido da adição de hidreto de sódio (530 mg, 13,25 mmol, 2,50 equiv, 60 %) a 0 °C. A mistura foi agitada por 15 minutos a 0 °C. A este sistema adicionou-se 4-cloro-2-(metilamino)piridino-3-carbaldeído (900 mg, 5,28 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de 30 mL de água. A solução resultante foi extraída com 5x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (300 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (Prep-HPLC-020): Coluna, Coluna SunFire Prep C18 OBD, 5 um, 19*100 mm; fase móvel, água com TFA 0,1 % e MeCN (3,0 % de MeCN até 20,0 % em 5 minutos, até 95,0 % em 2 minutos, diminuindo para 3,0 % em 1 minuto); Detector, Waters2489 254&220nm. Tal resultou em 107,1 mg (6 %) de 2-(metilamino)-4-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)piridino-3-carbaldeído na forma de um sólido amarelo. ^{1}HRMN (400MHz, DMSO, *ppm*): 8,72 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (m,1H), 7,52 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,26(d, *J*=4,2Hz, 1H), 6,15(d, *J*=3,3Hz, 1H), 5,43 (m,1H), 5,12 (m,1H), 4,60 (m,1H), 2,87(d, *J*=3,3Hz, 1H), 1,46(d, *J*=5,1Hz, 1H), 1,35(d, *J*=5,1Hz, 1H); (ES, *m/z*):352,1 $[M+1]^+$

GBT1007



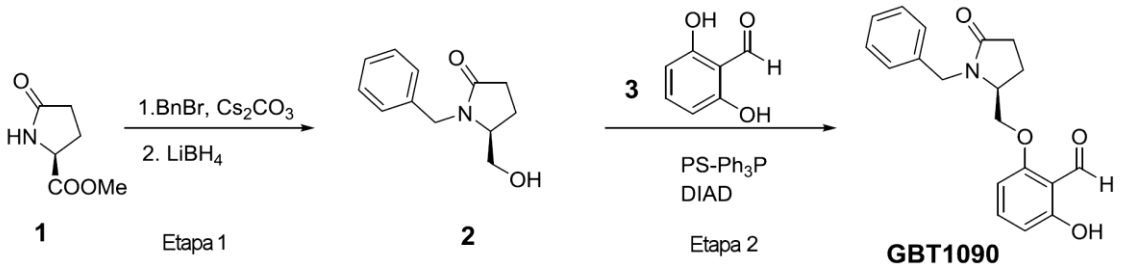
[0354] GBT1007- 2-(4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-il)-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenol



[0355] 2-Hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído (0,4 g, 1,19 mmol) foi dissolvido em uma solução de propano-1,2,3-triol (5,8 mL, 79 mmol) e DMF (5 mL). Adicionaram-se resina Amberlyst 15 (80 mg) e crivos moleculares de 3 A (1 g) e a mistura foi agitada em uma placa térmica a 70 °C por 18 horas. Após esfriamento, a mistura foi filtrada e recolhida em acetato de etila (200 mL) e água (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), e foram secas em sulfato de sódio. Após evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 – 90 % de acetato de etila/diclorometano), originando 0,118 g (24 %) de 2-(4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-il)-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenol na forma de um sólido quase branco após liofilização a partir de acetonitrila/água. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 – 8,67 (m, 1H), 8,53 (s, 0,6H), 8,18 – 8,12 (m, 0,4H), 7,97 (d, *J* = 7,90 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,47 Hz, 1H), 6,42 – 6,36 (m, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1,6H), 5,95 – 5,89 (m, 0,4H), 4,98 (s, 2H), 4,71 – 4,58 (m, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 1,5H), 4,24 – 4,17 (m, 0,6H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 0,6H), 3,73 – 3,65 (m, 0,6H),

3,56 (dd, *J* = 10,09, 20,18 Hz, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 6H). MS (ESI) m/z 412 $[M+H]^+$.

GBT1090



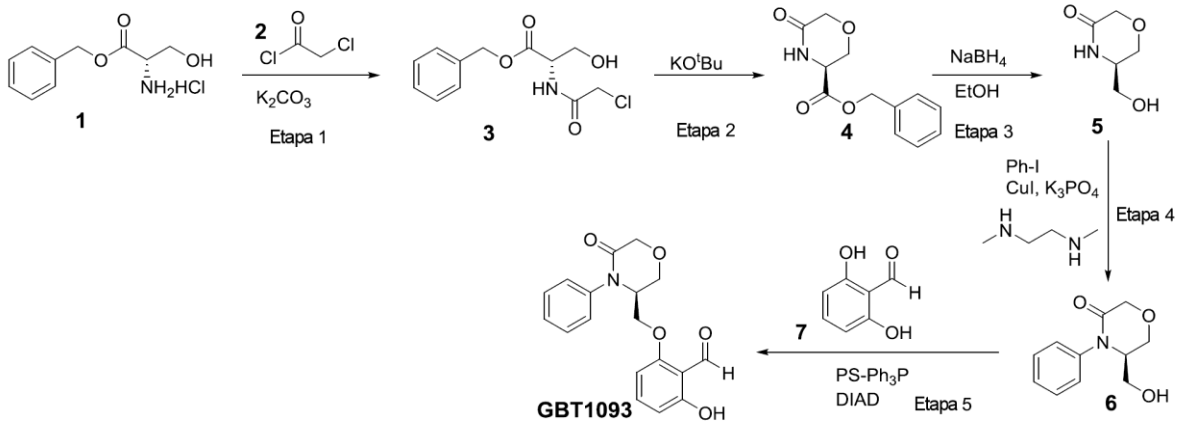
[0356] GBT1090 - (S)-2-((1-benzil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído

[0357] Etapa 1: A uma solução de 5-oxopirrolidino-2-carboxilato de (*S*)-metila (700 mg, 4,89 mmol) em DMF (5 mL) adicionou-se Cs_2CO_3 (1,97 g, 5,99 mmol) e BnBr (0,59 mL, 4,99 mmol). Depois de aquecida a 60 ºC por 15 horas, foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=40:60), dando origem a (S)-1-benzil-5-oxopirrolidino-2-carboxilato de metila (240 mg). A uma solução de (S)-1-benzil-5-oxopirrolidino-2-carboxilato de metila (240 mg, 1,0 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se LiBH4 (1 M em THF, 1 mL, 1 mmol) à temperatura ambiente. Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 hora, a solução foi interrompida com NH4Cl Saturado, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada de EtOAc foi combinada, seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (100 % de EtOAc), dando origem a (S)-1-benzil-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (170 mg).

[0358] Etapa 2: A uma solução de (*S*)-1-benzil-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (170 mg, 0,83 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (0,15 g, 1,08 mmol) em THF (6 mL) adicionou-se

PPh3 (suportado em polímero, 1,0 g, 1,25 mmol) e DIAD (0,24 mL, 1,25 mmol) a 0 °C. Então foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada por 1 hora, adicionou-se AcCN para diluir a mistura, o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e foi purificado por HPLC preparativa, originando (S)-2-((1-benzil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído (95 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,93 (t, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,17 (t, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 5H), 6,54 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,92 (td, *J* = 7,8, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H). MS (M+H) encontrado para $C_{19}H_{19}NO_4$: 326,4.

GBT1093



[0359] GBT1093 - (*S*)-2-hidroxi-6-((5-oxo-4-fenilmorfolin-3-il)metoxi)benzaldeído

[0360] Etapa 1: A uma solução de cloridrato de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-benzila (5 g, 21,58 mmol) em THF-água (1/1, 80 mL) adicionou-se K_2CO_3 (8,95 g, 64,74 mmol) e cloreto de cloroacetila (2,92 mL, 36,69 mmol). Depois de agitada por 1 hora, foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca e concentrada, originando (2-cloroacetil)-L-serinato de benzila (5 g).

[0361] Etapa 2: Adicionou-se uma solução de 2-(2-cloroacetamido)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-benzila (2,55 g, 9,39 mmol) em iPrOH (20 mL) a KOtBu (3,16 g, 28,17 mmol) em iPrOH (15 mL) à temperatura ambiente. Depois de agitada à temperatura ambiente por 1 hora, a mistura foi interrompida com HCl 6 N (10 mL) a 0 °C, foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas e concentradas, originando (2-cloroacetil)-L-serinato de isopropila na forma de produto bruto.

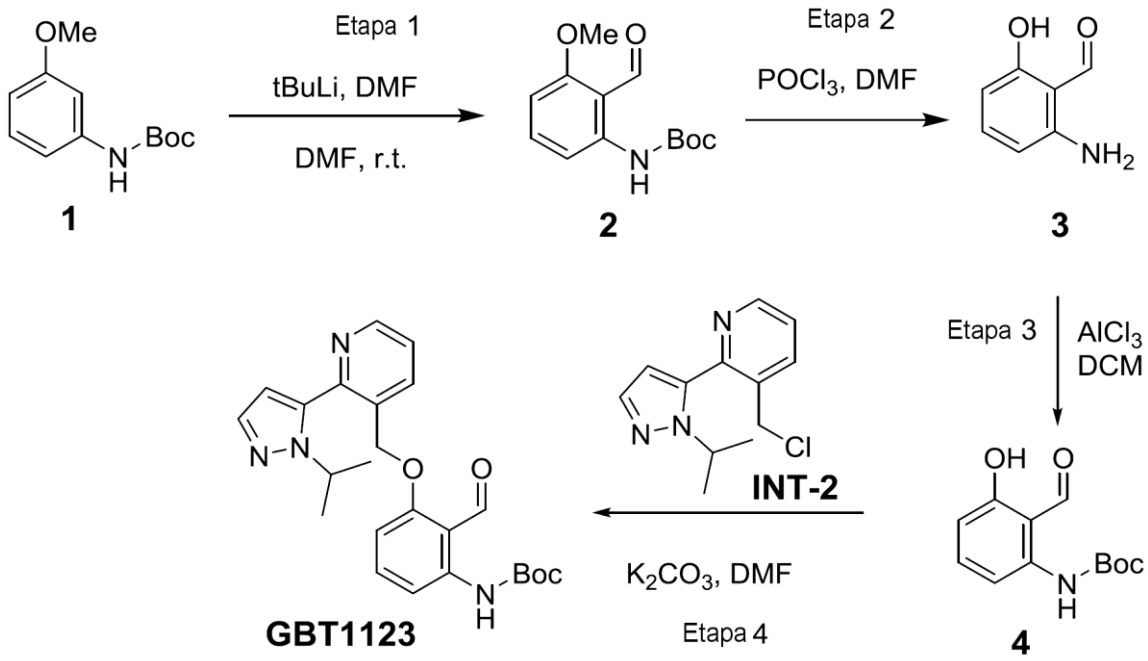
[0362] Etapa 3: A uma solução de 5-oxomorfolino-3-carboxilato de (*S*)-benzila em EtOH (7 mL) adicionou-se $NaBH_4$ (150 mg) a 0 °C, depois de agitada à temperatura ambiente por 3 horas, foi interrompida com NH_4Cl (220 mg em 0,6 mL de água), e o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e foi purificado por coluna (DCM/MeOH=100:0 até 80:20), originando (R)-5-(hidroximetil)morfolin-3-ona (100 mg).

[0363] Etapa 4: A uma suspensão de (*R*)-5-(hidroximetil)morfolin-3-ona (100 mg, 2 mmol) e 3-iodopiridina (0,57 g, 2,8 mmol) em Dioxano (4 mL) adicionou-se CuI (0,08 g, 0,4 mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (0,05 mL, 0,4 mmol), K_3PO_4 (0,85 g, 4 mmol). Após aquecimento a 100 °C por 24 horas, a mistura foi esfriada e foi diluída com EtOAc, o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=100:0 até 0:100), originando (S)-5-(hidroximetil)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona (55 mg).

[0364] Etapa 5: A uma solução de (*S*)-5-(hidroximetil)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona (55 mg, 0,29 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (0,05 g, 0,38 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se PPh_3 (suportado em polímero, 367 mg, 0,44 mmol) e DIAD (0,09 mL, 0,44 mmol) a 0 °C. Então foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada por 1 hora, adicionou-se AcCN para diluir a mistura, o material insolúvel foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e foi purificado por

HPLC preparativa, originando (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-4-fenilmorfolin-3-il)metoxi)benzaldeído (29 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,88 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 9,94 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,53 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 16,9, 0,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 3H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H). MS (M+H) encontrado para $C_{18}H_{17}NO_5$: 328,3.

GBT1123



[0365] GBT1123- (2-formil-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)carbamato de *tert*-butila

[0366] Etapa 1: (3-Metoxifenil)carbamato de *tert*-butila (0,517 g, 2,3 mmol) foi dissolvido em éter de dietila seco (12 mL) e foi esfriado para -40 °C em um banho de solvente. Adicionou-se gota a gota *t*-butil lítio (4,1 mL de uma solução em pentano 1,7 M, 6,95 mmol) , a reação foi deixada aquecer para -20 °C e foi agitada por mais 2 horas. A reação foi esfriada para ~-78 °C, adicionou-se DMF (0,54 mL, 6,95 mmol), e a reação foi deixada aquecer gradualmente para 25 °C ao longo de 16

horas. A mistura reacional foi esfriada em um banho de gelo e adicionou-se solução de cloreto de amônio (10 mL). A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 80 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL) e foram secas em sulfato de sódio. Após evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 – 30 % de acetato de etila/hexanos), originando 0,46 g (79 %) de (2-formil-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butila na forma de um sólido de cor clara. MS (ESI) m/z 252 $[M+H]^+$.

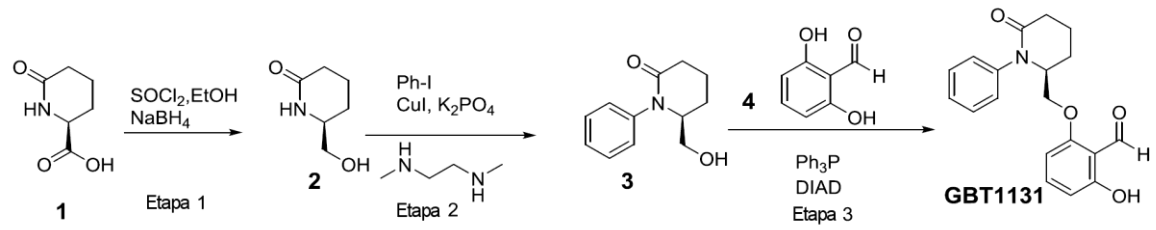
[0367] Etapa 2: (2-Formil-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butila (0,38 g, 1,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de alumínio (1 g, 7,56 mmol) em diclorometano (15 mL) com agitação em um banho de gelo. A solução amarelada foi então agitada em uma placa térmica a 50 ^oC. Passadas 4 horas, adicionaram-se gelo e água e a mistura foi agitada por 15 minutos. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (30 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 mL), e foram secas em sulfato de sódio. Após evaporação, o resíduo bruto foi conduzido diretamente para a etapa seguinte. MS (ESI) m/z 138 $[M+H]^+$.

[0368] Etapa 3: 2-Amino-6-hidroxibenzaldeído (0,207 g, 1,5 mmol) foi dissolvido em THF (4 mL). Adicionaram-se dicarbonato de di-*tert*-butila (0,726 g, 3,3 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (37 mg, 0,3 mmol) e a reação foi agitada por 18 horas. A solução foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 – 40 % de acetato de etila/hexanos), originando 50 mg (14 %) de (2-formil-3-hidroxifenil)carbamato de *tert*-butila. MS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$.

[0369] Etapa 4: (2-Formil-3-hidroxifenil)carbamato de *tert*-butila (50 mg, 0,21 mmol) e cloreto de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-1-io (57 mg, 0,21 mmol) foram dissolvidos em DMF (3 mL). A solução foi purgada com Argônio gasoso. Adicionou-se carbonato

de potássio (116 mg, 0,84 mmol) e a mistura reacional foi agitada em uma placa térmica a 60 °C por 18 horas. A reação foi esfriada e adicionaram-se água (50 mL) e acetato de etila (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e foram secas em sulfato de sódio. Após evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (5 – 50 % de acetato de etila/hexanos), originando 5 mg (5 %) de (2-formil-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)carbamato de *tert*-butila na forma de um sólido branco após liofilização a partir de acetonitrila/água. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,81 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,64 (d, *J* = 6,51 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 4,57 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H). MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$.

GBT1131



[0370] GBT1131- (*S*)-2-hidroxi-6-((6-oxo-1-fenilpiperidin-2-il)metoxi)benzaldeído

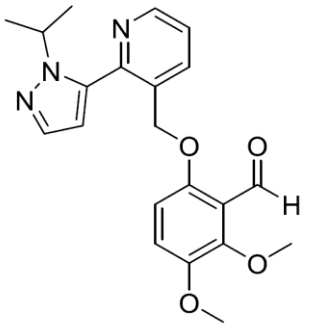
[0371] Etapa 1: A uma suspensão de ácido (*S*)-6-oxopiperidino-2-carboxílico (1,0 g, 6,99 mmol) em EtOH (4 mL) a 0 °C adicionou-se $SOCl_2$ (0,61 mL, 8,39 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente por 3 horas, foi concentrada para remover todos os solventes, foi seca sob alto vácuo, originando o correspondente éster de etila. O éster foi dissolvido em EtOH (15 mL) e adicionou-se $NaBH_4$

(300 mg) a 0 °C, a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e foi agitada por mais 15 horas. A mistura foi interrompida com NH4Cl Saturado, os insolúveis foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (DCM/MeOH=90:10), dando origem a (S)-6-(hidroximetil)piperidin-2-ona (450 mg) na forma de um sólido branco.

[0372] Etapa 2: A uma suspensão de (*S*)-6-(hidroximetil)piperidin-2-ona (150 mg, 1,16 mmol) e iodobenzeno (0,35 g, 1,74 mmol) em Dioxano (2 mL) adicionou-se CuI (0,09 g, 0,46 mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (0,04 mL, 0,35 mmol), K_3PO_4 (0,49 g, 2,32 mmol). Após aquecimento a 100 °C por 24 horas, a mistura foi esfriada e foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca (Na_2SO_4) e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc=100:0 até 0:100), originando (S)-6-(hidroximetil)-1-fenilpiperidin-2-ona (85 mg).

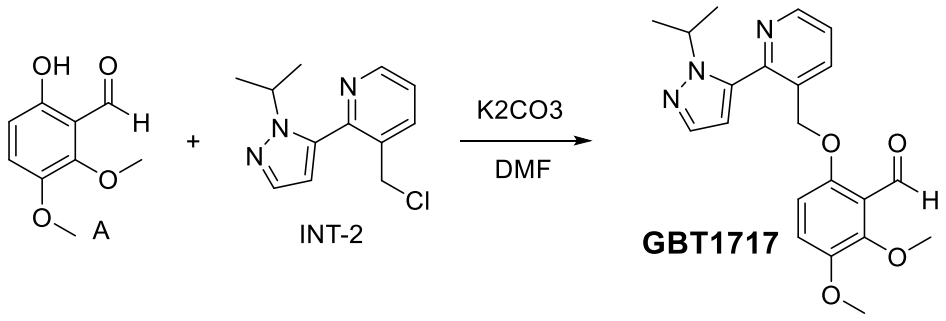
[0373] Etapa 3: A uma solução de (*S*)-6-(hidroximetil)-1-fenilpiperidin-2-ona (85 mg, 0,44 mmol) e 2,6-dihidroxibenzaldeído (0,08 g, 0,57 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se PPh3 (suportado em polímero, 550 mg, 0,66 mmol) e DIAD (0,13 mL, 0,66 mmol) a 0 °C. Depois de aquecida para a temperatura ambiente e adicionalmente agitada por 2 horas, foi diluída com AcCN, o material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado e sujeito a HPLC preparativa, originando (S)-2-hidroxi-6-((6-oxo-1-fenilpiperidin-2-il)metoxi)benzaldeído (31 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,90 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,08 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 6,60 – 6,43 (m, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,25 (qd, *J* = 5,7, 4,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,81 (m, 2H), 2,77 – 2,53 (m, 2H), 2,29 – 1,87 (m, 4H). MS (M+H) encontrado para $C_{19}H_{19}NO_4$: 326,5.

GBT001717

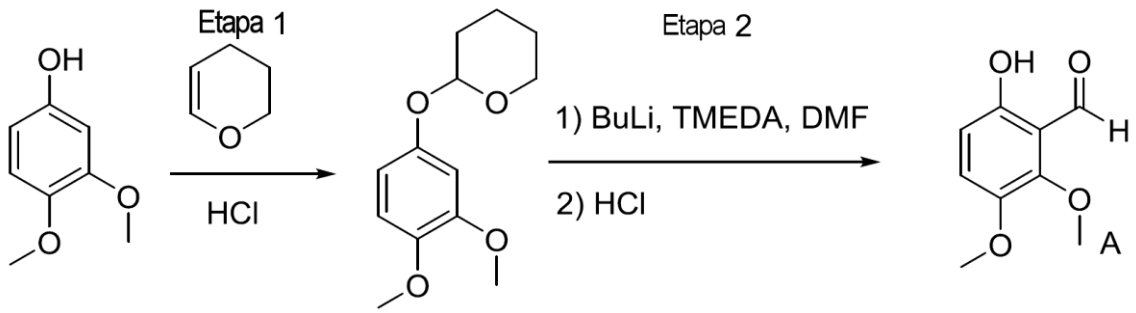


6-((2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2,3-dimetoxibenzaldeído

[0374] GBT1717- **6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2,3-dimetoxibenzaldeído.** O composto foi preparado por O-alquilação de 6-hidroxi-2,3-dimetoxibenzaldeído (**A**) e sal cloridrato de 3-(clorometil)-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridina (INT-2) de acordo com o esquema 9, etapa reacional 4. Obteve-se o produto na forma de um sólido branco após purificação em coluna "flash". ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,49 (t, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (ddd, *J* = 8,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 1,9, 0,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,59 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (M+H) encontrado para $C_{21}H_{23}N_3O_4$: 382,5.



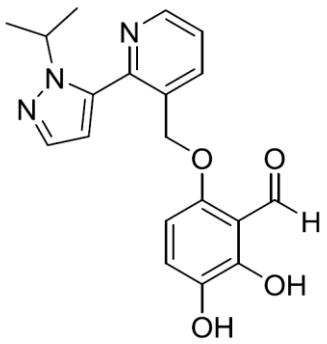
Preparação de intermediário A



[0375] Etapa 1: A uma suspensão de 3,4-dimetoxifenol (2,0 g, 12,97 mmol) em dihidropirano (2 mL, 21,87 mmol) à temperatura ambiente adicionou-se 1 gota de HCl Concentrado. Depois de agitada por 1 hora, a solução foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com NaHCO3 Saturado, salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por coluna (Hexanos/EtOAc = 65:35), dando origem a 2-(3,4-dimetoxifenoxi)tetrahidro-2H-pirano (2,9 g).

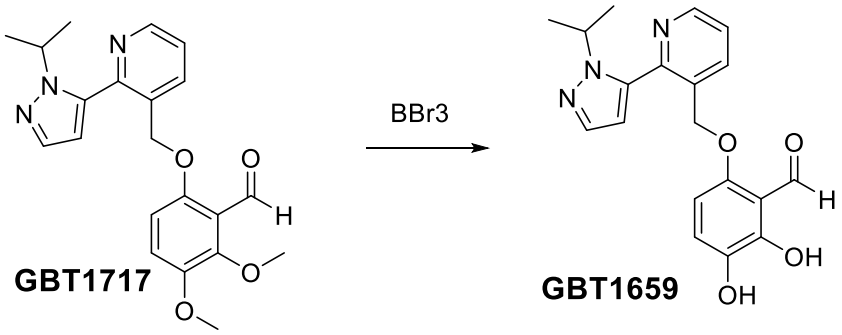
[0376] Etapa 2: A uma solução de 2-(3,4-dimetoxifenoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,0 g, 4,2 mmol) em THF (6 mL) a 0 ºC adicionou-se TMEDA (0,72 mL, 4,83 mmol) e BuLi (2,5 M, 2,02 mL, 5,05 mmol). Depois de agitada por 1,5 horas a 0 ºC, adicionou-se DMF (1,3 mL). Depois de agitada por 1 hora, adicionou-se à mistura HCl 6 N (4 mL), e foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se mais HCl 12 N (2 mL) para a reação ficar completada. A solução foi diluída com EtOAc e água, a camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, foi seca e concentrada, originando o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna, dando origem a 6-hidroxi-2,3-dimetoxibenzaldeído (490 mg).

GBT001659



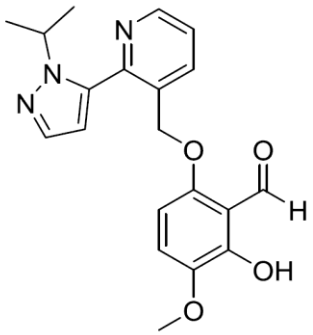
2,3-dihidroxi-6-((2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

[0377] GBT1659- **2,3-dihidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído.**



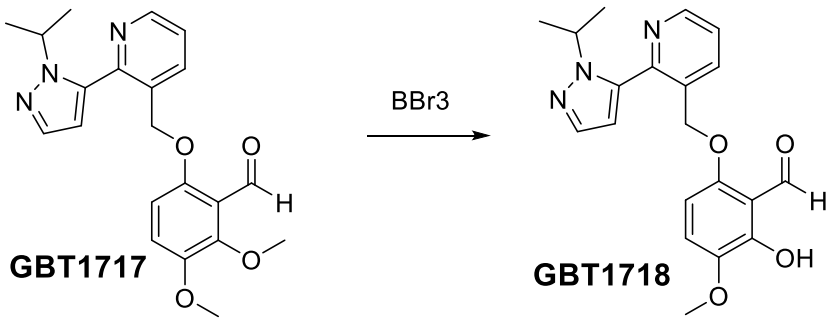
[0378] A uma solução de 6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2,3-dimetoxibenzaldeído (24 mg, 0,05 mmol) adicionou-se BBr_3 (1 M, 0,5 mL), depois de agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura foi concentrada e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa, originando 2,3-dihidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído (10 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 12,01 (s, 1H), 10,32 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,64 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (M+H) encontrado para $C_{19}H_{19}N_3O_4$: 354,4.

GBT001718



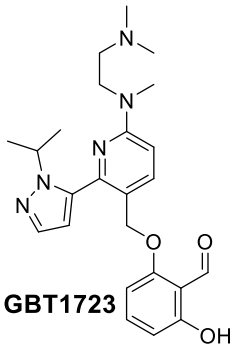
2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído

[0379] GBT1718- **2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído**

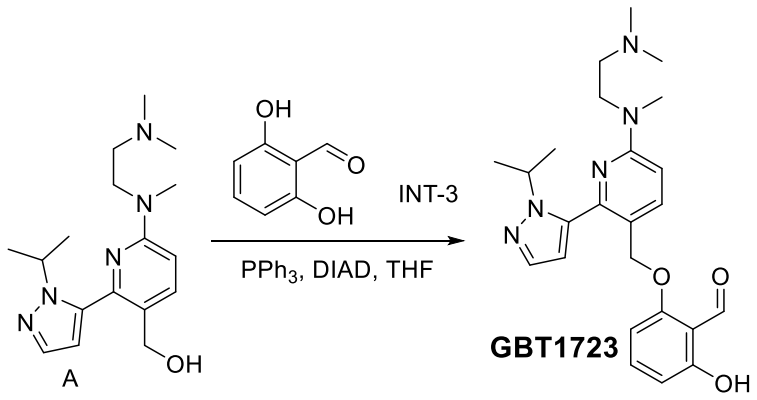


[0380] A uma solução de 6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2,3-dimetoxibenzaldeído (50,00 mg; 0,13 mmol) em DCM (0,8 mL) à temperatura ambiente adicionou-se tribrometo de boro (0,13 mL; 1,00 mol/L). Depois de agitada por 5 minutos, a mistura vermelha foi concentrada e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa, originando 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído (15 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 12,15 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,9, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,8, 0,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,72 – 4,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (M+H) encontrado para $C_{20}H_{21}N_3O_4$: 368,4.

GBT001723

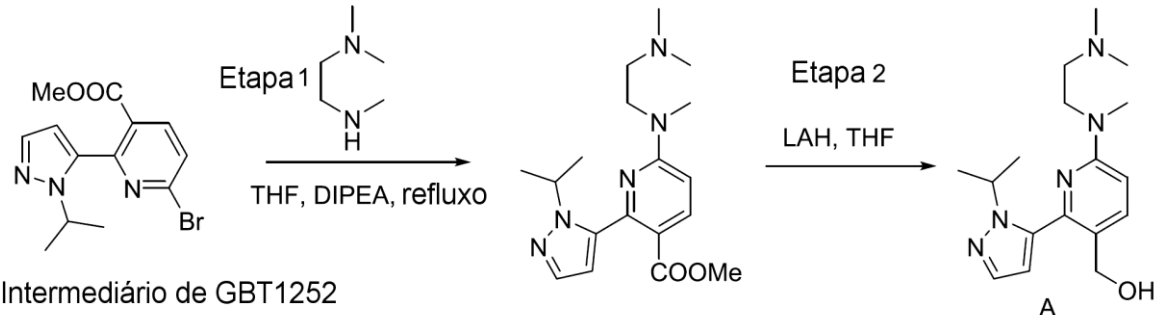


[0381] GBT001723 - **2-((6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldeído.** O composto foi preparado por acoplamento de Mitsunobu de (6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (**A**) com 2,6-dihidroxibenzaldeído (INT-3) de acordo com o esquema 9, etapa reacional 3. Obteve-se o produto na forma de um óleo verde após purificação em coluna "flash". ^{1}HRMN (400MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 11,87 (*s l*, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,54(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,90-4,60 (m, 1H), 3,61 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS(ES, *m/z*:) 438,4 $[M+1]^+$



[0382] O Intermediário A foi preparado seguindo o esquema

embaixo:



[0383] Etapa 1: Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 6-bromo-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila (1,3 g, 4,01 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (15 mL). Adicionaram-se à mistura reacional DIPEA (1,55 g, 3,00 equiv) e [2-(dimetilamino)etil](metil)amina (2,4 g, 23,49 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi aquecida para o refluxo por 24 horas, e então foi interrompida com 30 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x50 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x80 mL de água e 1x80 mL de salmoura, foram secas em sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com diclorometano/metanol (30:1-15:1) como eluente, dando origem a 1,22 g (88 %) de 6-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila na forma de um óleo amarelo claro.

Etapa 2. Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 6-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridino-3-carboxilato de metila (1,2 g, 3,47 mmol, 1,00 equiv) em tetrahidrofurano (20 mL). Tal foi seguido da adição de LAH (330 mg, 8,70 mmol, 2,50 equiv), em porções a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de 0,5 mL de água, 0,5 mL de hidróxido de sódio (aq.) 2,5 M. A solução resultante foi diluída com 50 mL de acetato de etila.

Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com THF por 3 vezes. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Tal resultou em 1,1 g (100 %) de (6-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il)metanol na forma de um óleo incolor.

[0384] A partir do anteriormente exposto será apreciado que, apesar de modalidades específicas da invenção terem sido descritas aqui para propósitos de ilustração, podem ser feitas várias modificações sem abandonar o espírito e escopo da invenção.

[0385] Ao longo da descrição desta invenção, são referidos vários pedidos e publicações de patentes, cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência na sua totalidade.

[0256] Como usado aqui, a Tabela 1 inclui compostos descritos embaixo ou respectivos tautômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis:

2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído,

2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído,

2-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído,

5-metoxi-2-(quinolin-5-ilmetoxi)benzaldeído,

5-metoxi-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)benzaldeído,

5-metoxi-2-((8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzaldeído,

2-((1H-indazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldeído,

5-metoxi-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldeído,

2-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-

metoxibenzaldeído,

2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

2-((3-(2H-tetrazol-5-il)benzil)oxi)-6-hidroxibenzaldeído,

2-((4-(2H-tetrazol-5-il)benzil)oxi)-6-hidroxibenzaldeído,

4-((2-formilfenoxi)metil)benzoato de metila,

ácido 4-((2-formilfenoxi)metil)benzoico,

3-((2-formilfenoxi)metil)benzoato de metila,

2-bromo-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

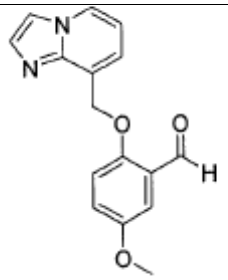
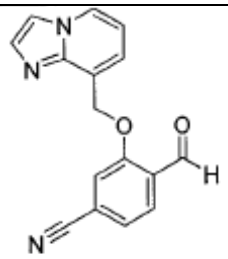
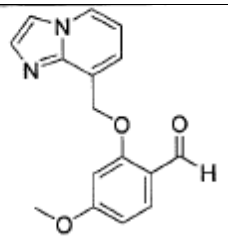
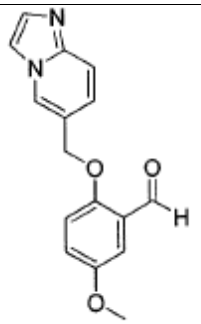
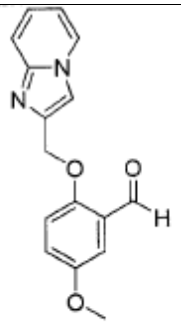
2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

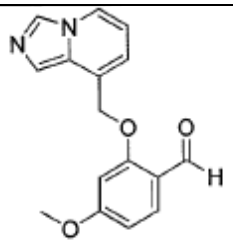
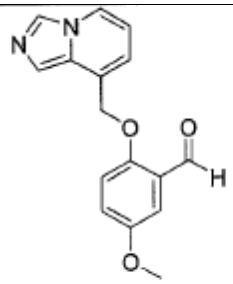
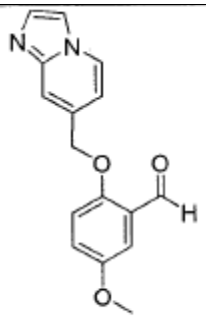
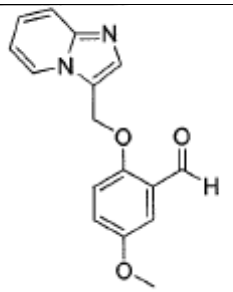
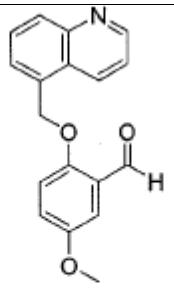
2-fluor-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

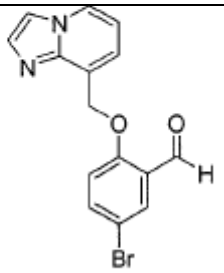
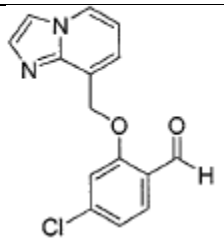
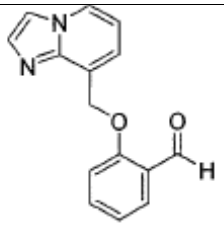
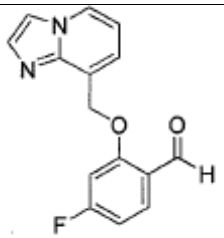
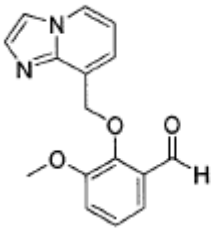
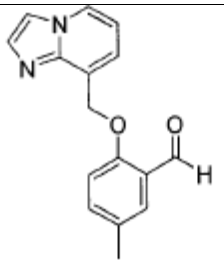
2-fluor-6-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído,

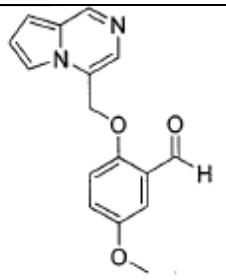
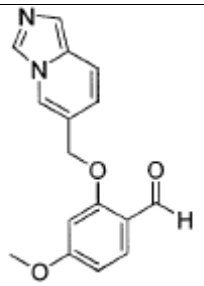
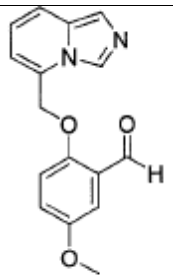
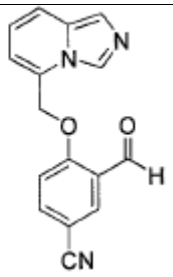
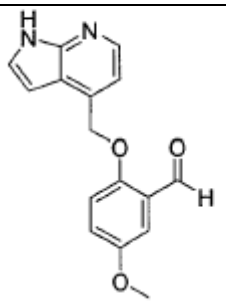
2-fluor-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído, e

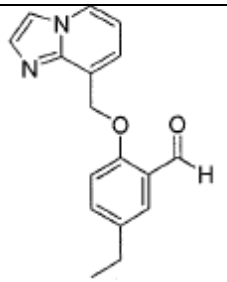
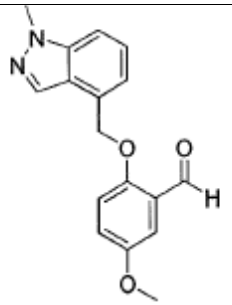
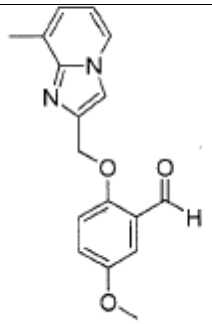
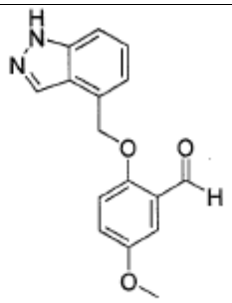
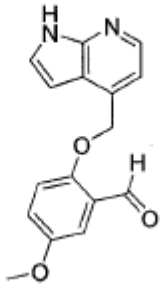
ácido 1-(2-formil-3-hidroxifenetil)piperidino-4-carboxílico, ou um respectivo tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável.

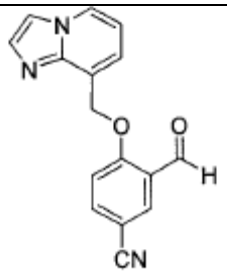
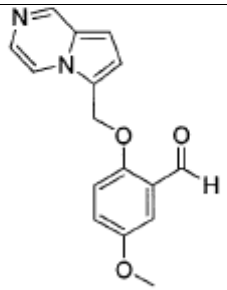
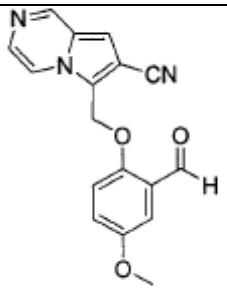
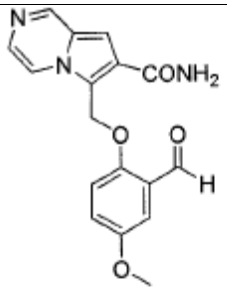
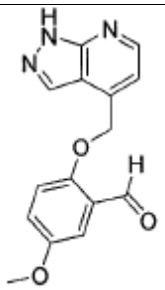
Composto	*Estrutura*	*Nome*
1		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
2		4-formil-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzonitrila
3		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-4-metoxibenzaldeído
4		2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
5		2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído

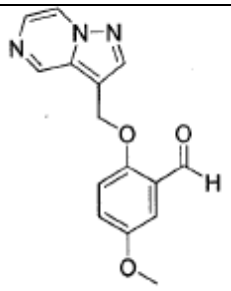
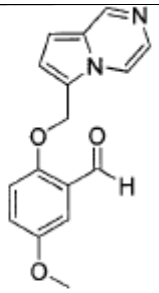
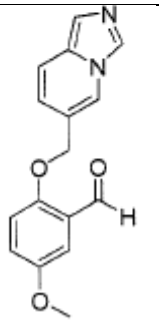
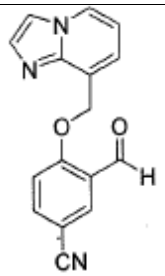
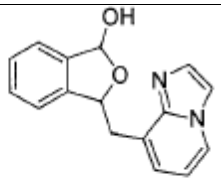
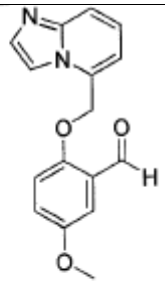
6		2-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-4-metoxibenzaldeído
7		2-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
8		2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
9		2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
10		5-metoxi-2-(quinolin-5-ilmetoxi)benzaldeído

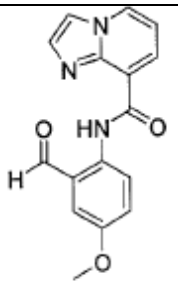
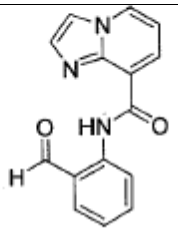
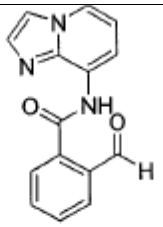
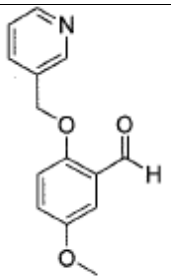
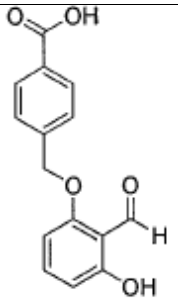
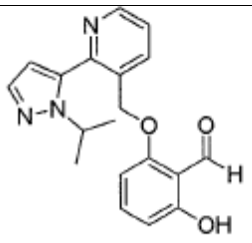
11		5-bromo-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzaldeído
12		4-cloro-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzaldeído
13		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzaldeído
14		4-fluor-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzaldeído
15		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-3-metoxibenzaldeído
16		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metilbenzaldeído

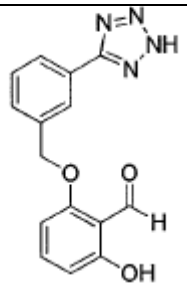
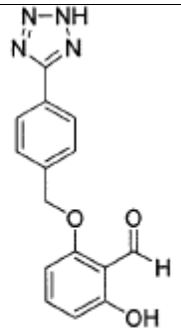
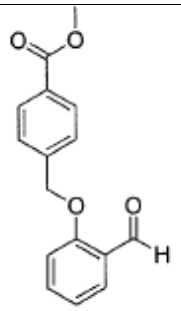
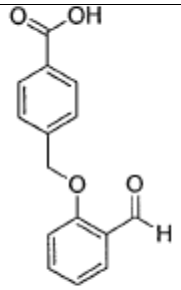
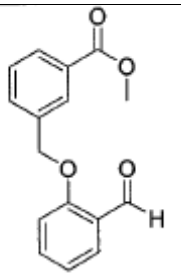
17		5-metoxi-2-(pirrol[1,2-a]pirazin-4-ilmetoxi)benzaldeído
18		2-(imidazo[1,5-a]piridin-6-ilmetoxi)-4-metoxibenzaldeído
19		2-(imidazo[1,5-a]piridin-5-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
20		3-formil-4-(imidazo[1,5-a]piridin-5-ilmetoxi)benzonitrila
21		2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldeído

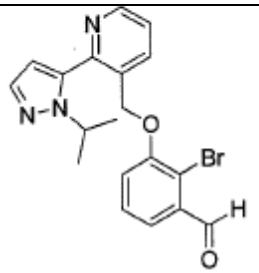
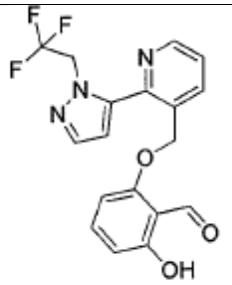
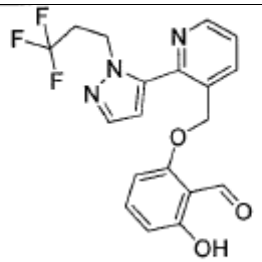
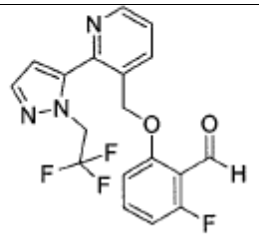
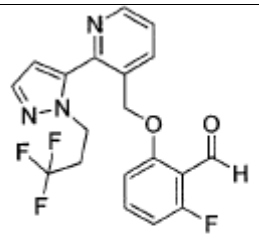
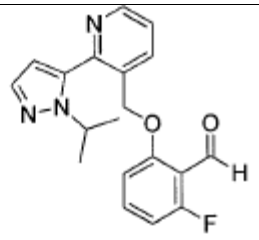
22		5-etil-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzaldeído
23		5-metoxi-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)benzaldeído
24		5-metoxi-2-((8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzaldeído
25		2-((1H-indazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldeído
26		2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldeído

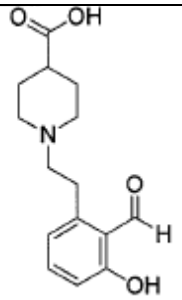
27		3-formil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzonitrila
28		5-metoxi-2-(pirrol[1,2-a]pirazin-6-ilmetoxi)benzaldeído
29		6-((2-formil-4-metoxifenoxi)metil)pirrol[1,2-a]pirazino-7-carbonitrila
30		6-((2-formil-4-metoxifenoxi)metil)pirrol[1,2-a]pirazino-7-carboxamida
31		2-((1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldeído

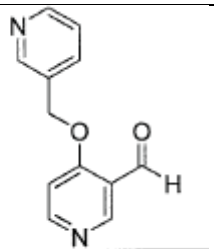
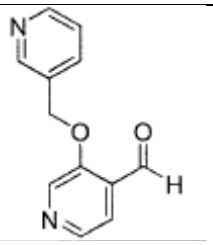
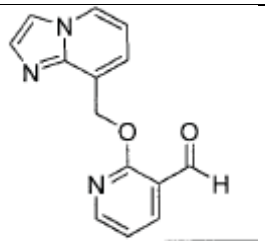
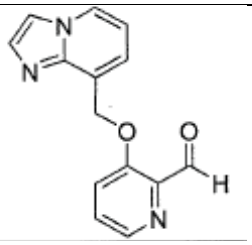
32		5-metoxi-2-(pirazol[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)benzaldeído
33		5-metoxi-2-(pirrol[1,2-a]pirazin-6-ilmetoxi)benzaldeído
34		2-(imidazo[1,5-a]piridin-6-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído
35		3-formil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)benzonitrila
36		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol
37		2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldeído

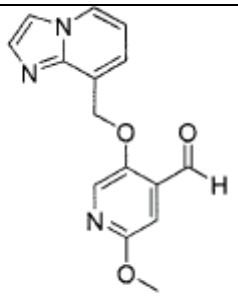
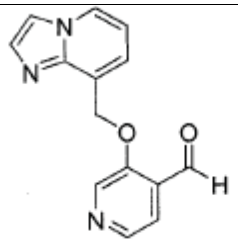
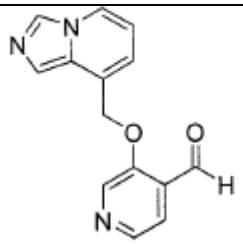
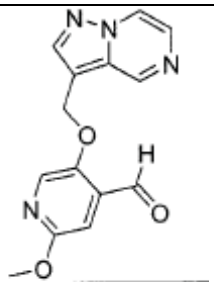
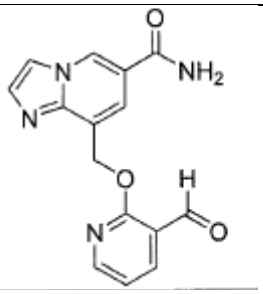
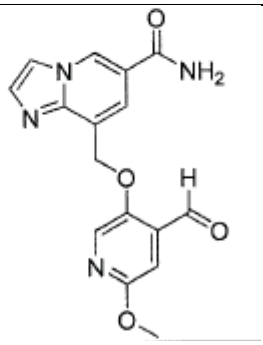
38		N-(2-formil-4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
39		N-(2-formilfenil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
40		2-formil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)benzamida
41		5-metoxi-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldeído
42		ácido 4-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)benzoico
43		2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

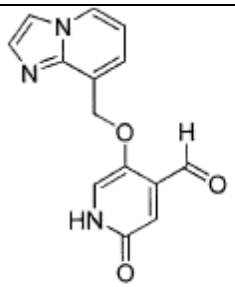
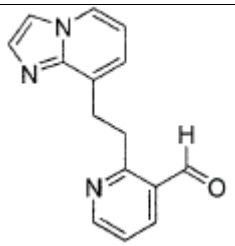
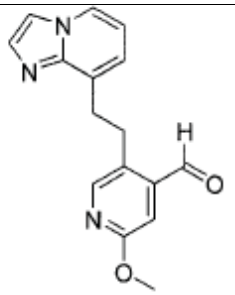
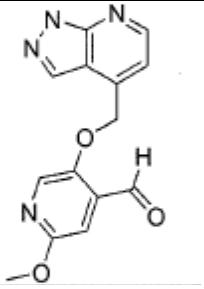
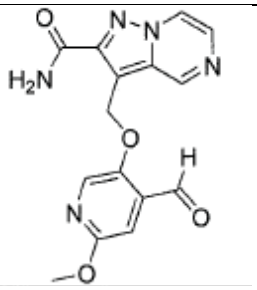
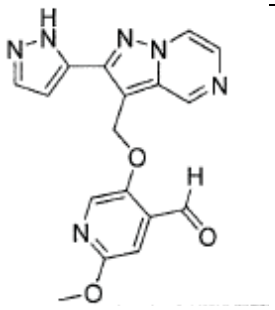
44		2-((3-(2H-tetrazol-5-il)benzil)oxi)-6-hidroxibenzaldeído
45		2-((4-(2H-tetrazol-5-il)benzil)oxi)-6-hidroxibenzaldeído
46		4-((2-formilfenoxi)metil)benzoato de metila
47		ácido 4-((2-formilfenoxi)metil)benzoico
48		3-((2-formilfenoxi)metil)benzoato de metila

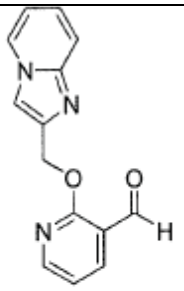
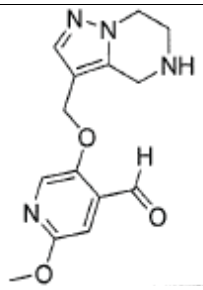
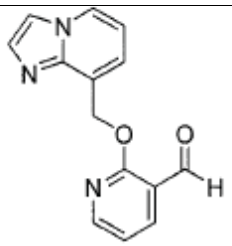
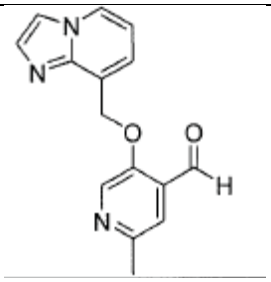
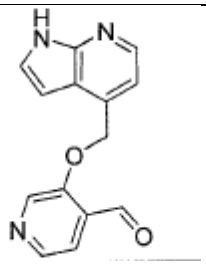
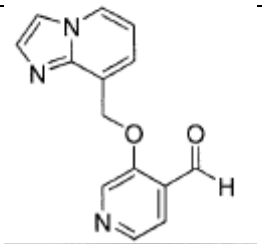
49		2-bromo-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído
50		2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído
51		2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído
52		2-fluor-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído
53		2-fluor-6-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído
54		2-fluor-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldeído

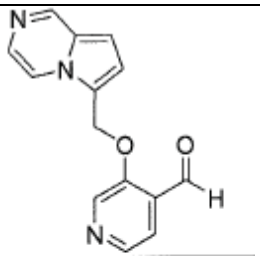
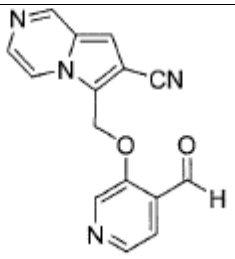
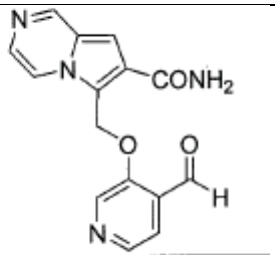
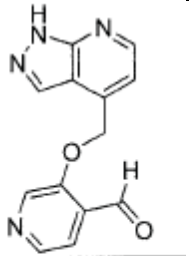
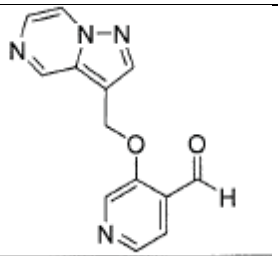
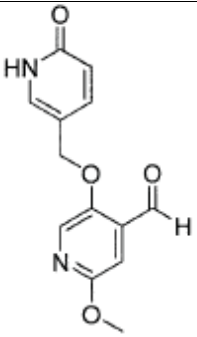
55		ácido 1-(2-formil-3-hidroxifenetil)piperidino-4-carboxílico

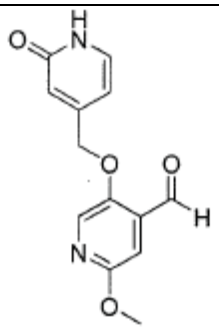
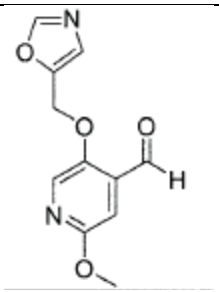
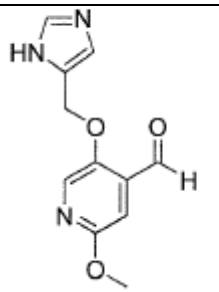
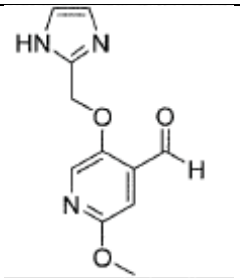
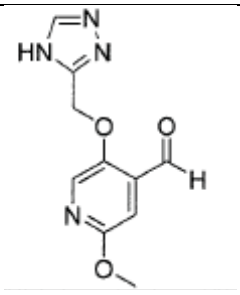
1		4-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinaldeído
2		3-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído
3		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)nicotinaldeído
4		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)picolinaldeído

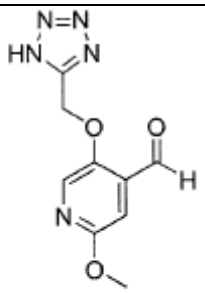
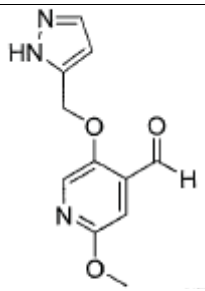
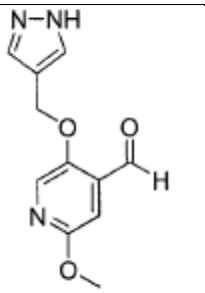
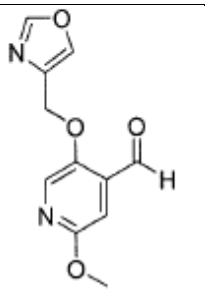
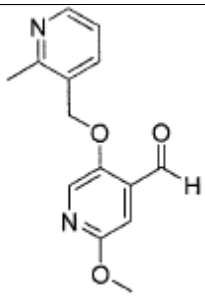
5		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldeído
6		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldeído
7		3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldeído
8		2-metoxi-5-(pirazol[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído
9		8-((3-formilpiridin-2-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-6-carboxamida
10		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-6-carboxamida

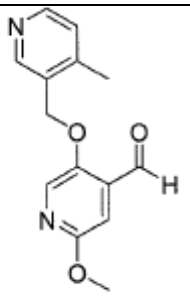
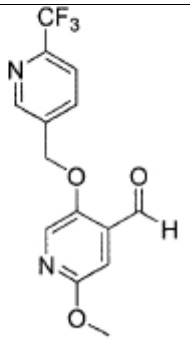
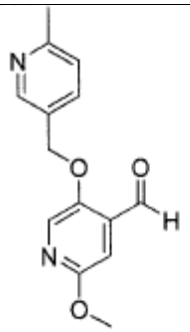
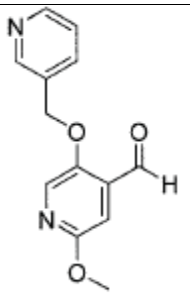
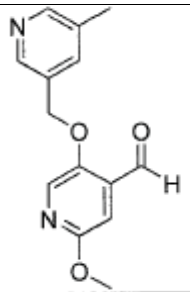
11		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carbaldeído
12		2-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)nicotinaldeído
13		5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metoxi-isonicotinaldeído
14		5-((1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
15		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)pirazol[1,5-a]pirazino-2-carboxamida
16		5-((2-(1H-pirazol-5-il)pirazol[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

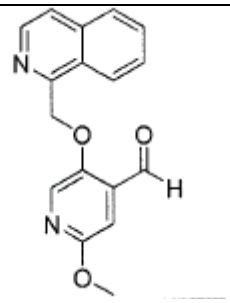
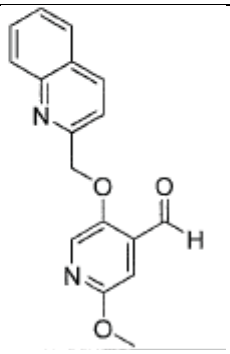
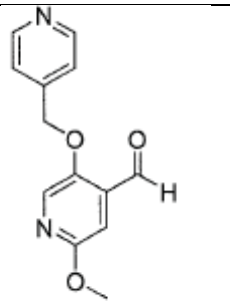
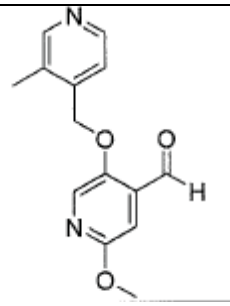
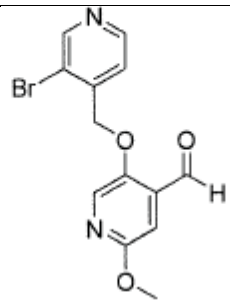
17		2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)nicotinaldeído
18		2-metoxi-5-((4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
19		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)nicotinaldeído
20		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metilisonicotinaldeído
21		3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
22		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldeído

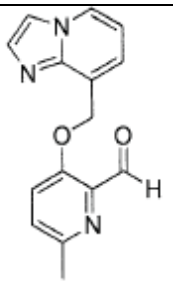
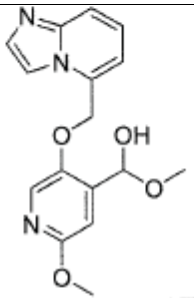
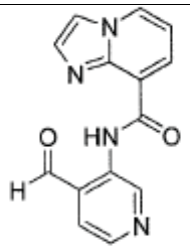
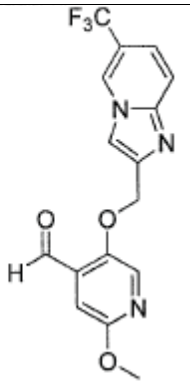
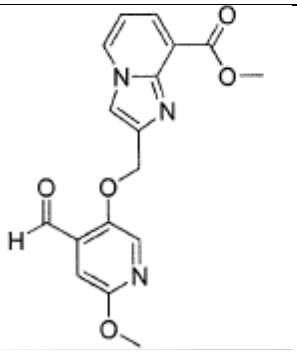
23		3-(pirrol[1,2-a]pirazin-6-ilmetoxi)isonicotinaldeído
24		6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrol[1,2-a]pirazino-7-carbonitrila
25		6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrol[1,2-a]pirazino-7-carboxamida
26		3-((1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
27		3-(pirazol[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído
28		2-metoxi-5-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

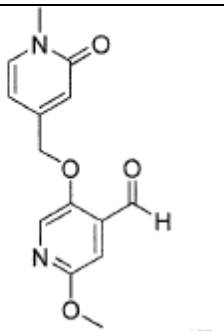
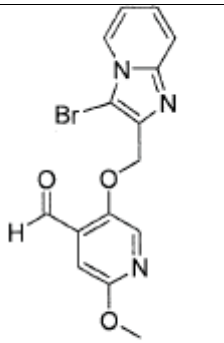
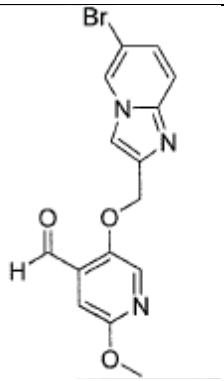
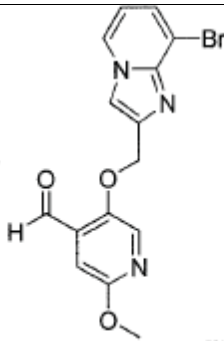
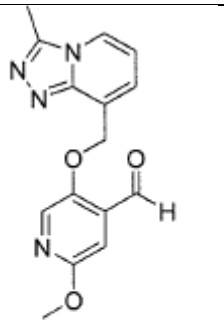
29		2-metoxi-5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
30		2-metoxi-5-(oxazol-5-ilmetoxi)isonicotinaldeído
31		5-((1H-imidazol-5-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
32		5-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
33		5-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

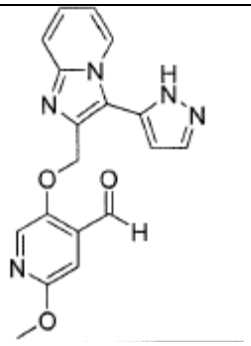
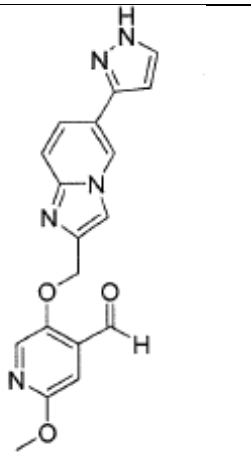
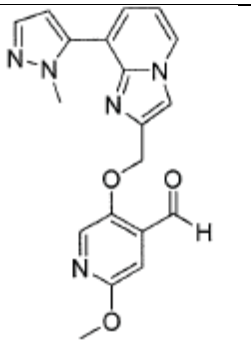
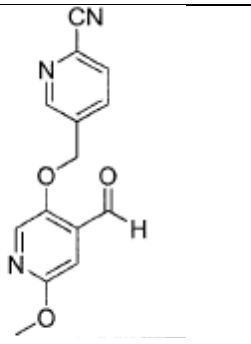
34		5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
35		5-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
36		5-((1H-pirazol-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
37		2-metoxi-5-(oxazol-4-ilmetoxi)isonicotinaldeído
38		2-metoxi-5-((2-metilpiridin)-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

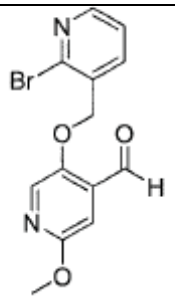
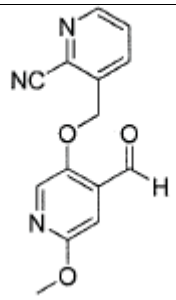
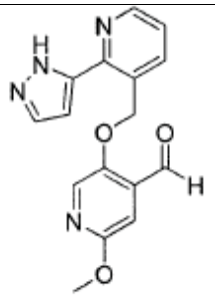
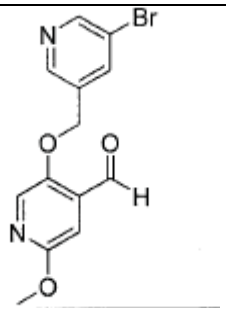
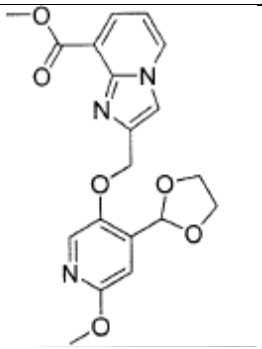
39		2-metoxi-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
40		2-metoxi-5-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
41		2-metoxi-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
42		2-metoxi-5-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído
43		2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

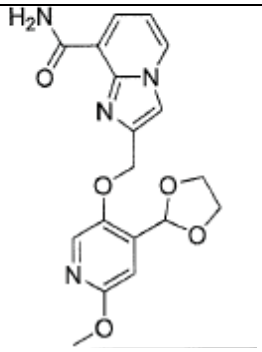
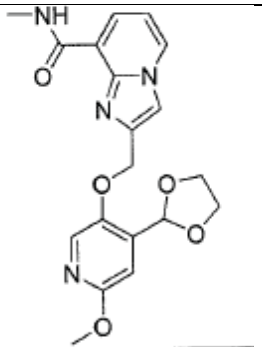
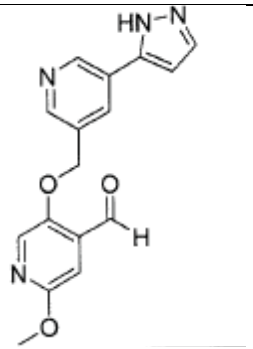
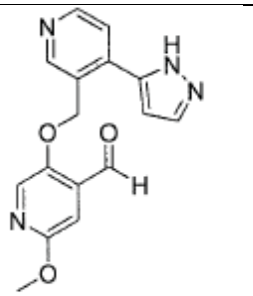
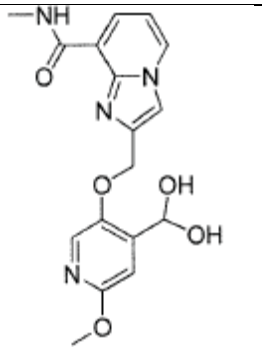
44		5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
45		2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldeído
46		2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldeído
47		2-metoxi-5-((3-metilpiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
48		5-((3-bromopiridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

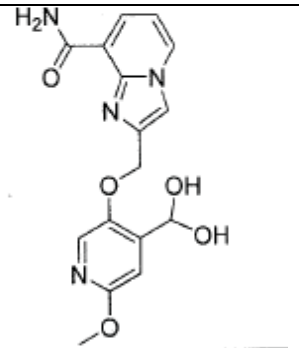
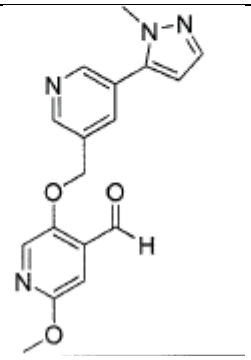
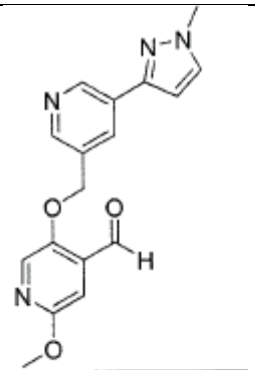
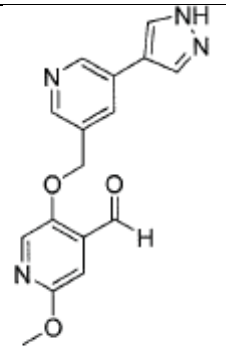
49		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído
50		(5-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)metanol
51		N-(4-formilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
52		2-metoxi-5-((6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldeído
53		2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxilato de metila

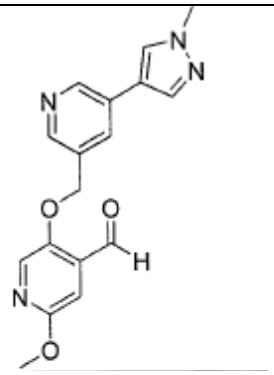
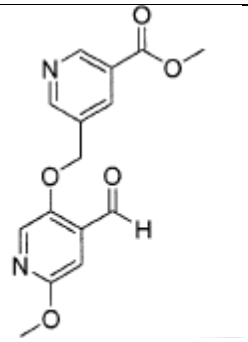
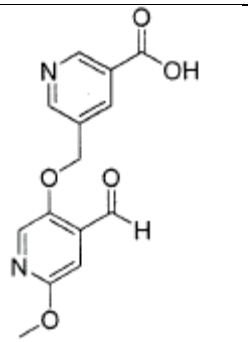
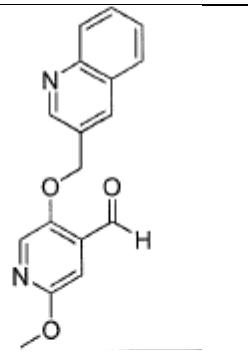
54		2-metoxi-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
55		5-((3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
56		5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
57		5-((8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
58		2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldeído

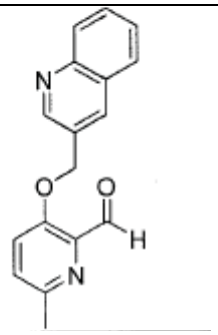
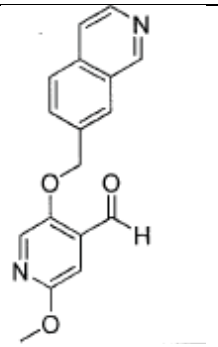
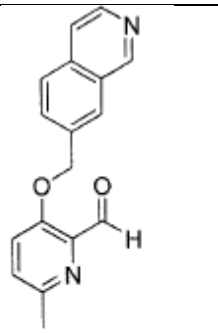
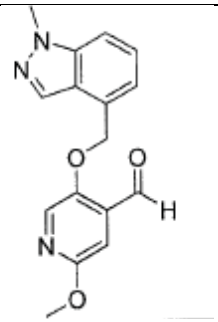
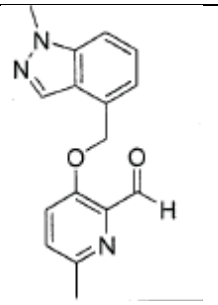
59		5-((3-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
60		5-((6-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
61		2-metoxi-5-((8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldeído
62		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrila

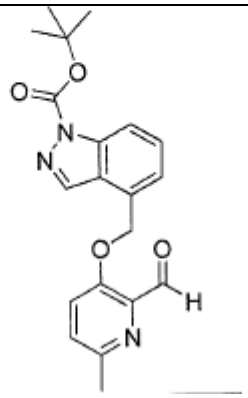
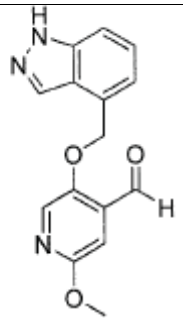
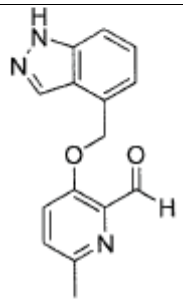
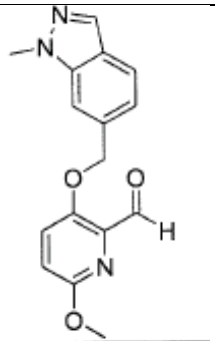
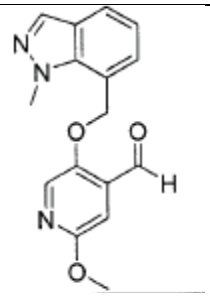
63		5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
64		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrila
65		5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
66		5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
67		2-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxilato de metila

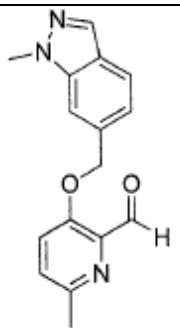
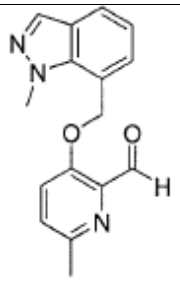
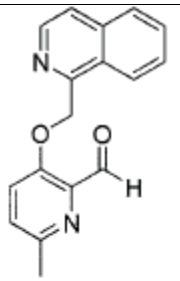
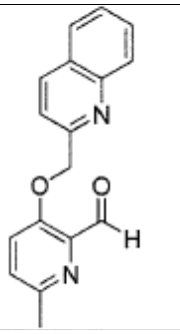
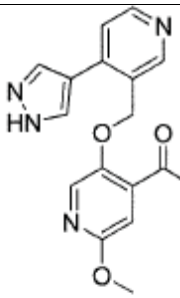
68		2-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
69		2-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-N-metilimidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
70		5-((5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
71		5-((4-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
72		2-((4-(dihidroximetil)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-N-metilimidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida

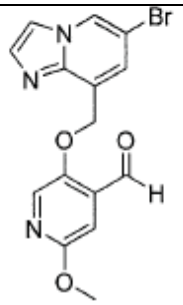
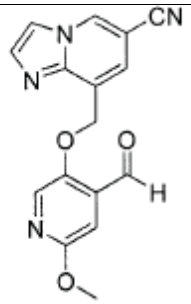
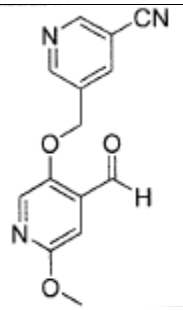
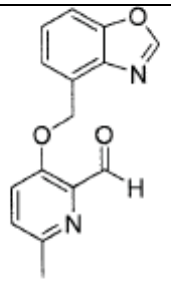
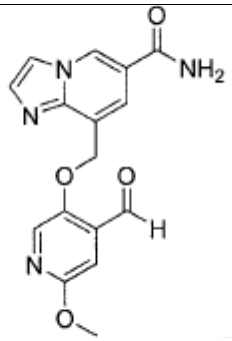
73		2-((4-dihidroximetil)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
74		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
75		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
76		5-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

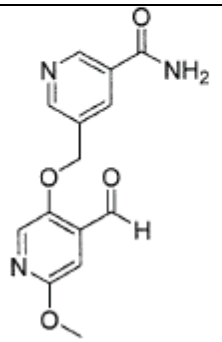
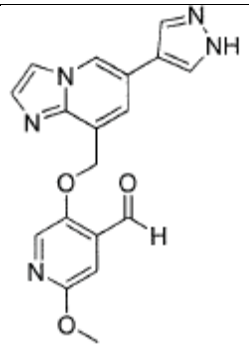
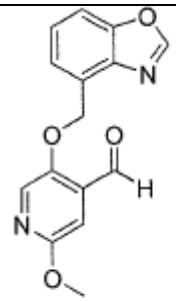
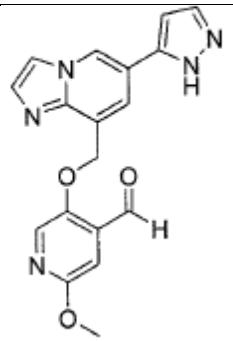
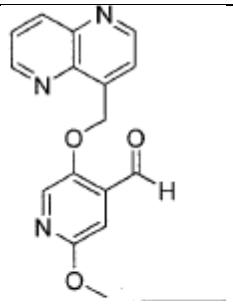
77		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
78		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato de metila
79		ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico
80		2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído

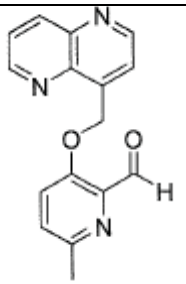
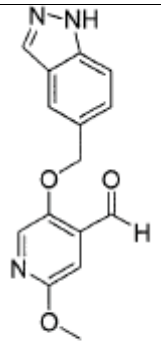
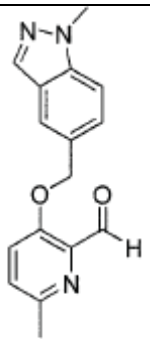
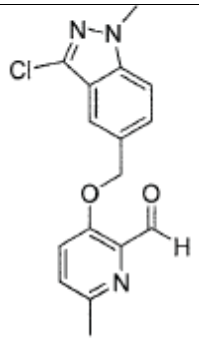
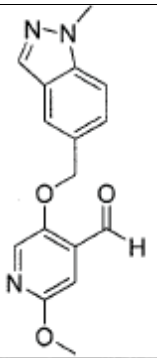
81		6-metil-3-(quinolin-3-ilmetoxi)picolinaldeído
82		5-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
83		3-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído
84		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldeído
85		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)picolinaldeído

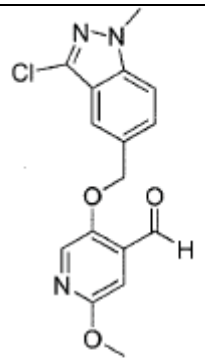
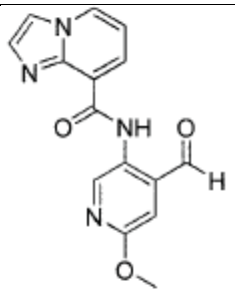
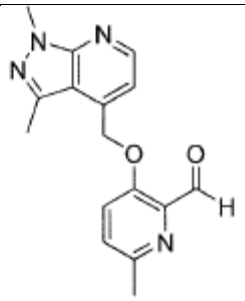
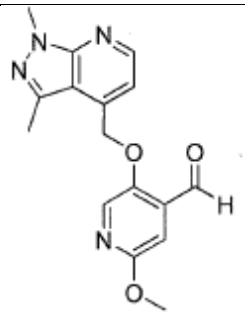
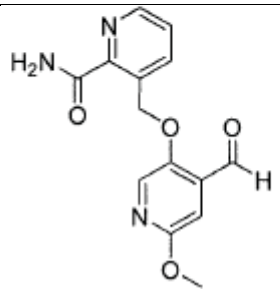
86		4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butila
87		5-((1H-indazol-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
88		3-((1H-indazol-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído
89		6-metoxi-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldeído
90		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)isonicotinaldeído

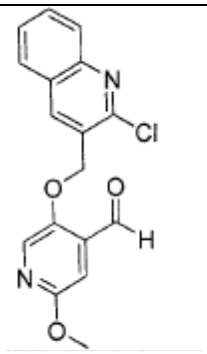
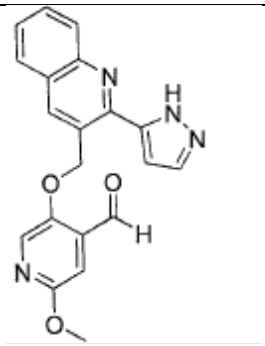
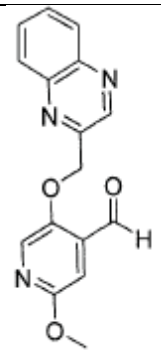
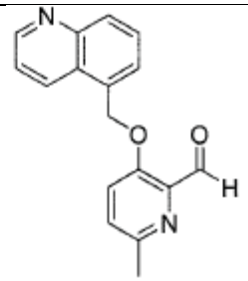
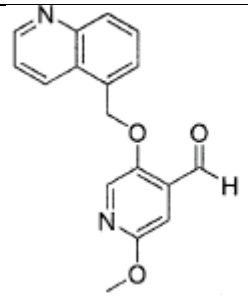
91		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldeído
92		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldeído
93		3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído
94		6-metil-3-(quinolin-2-ilmetoxi)picolinaldeído
95		5-((4-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

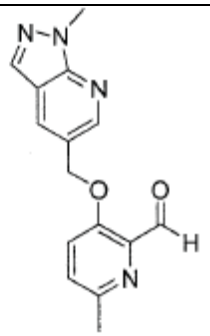
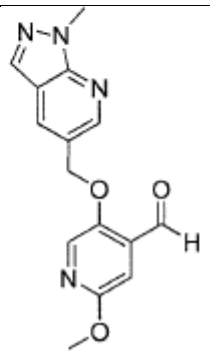
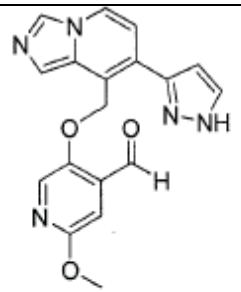
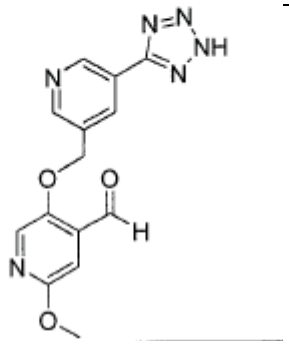
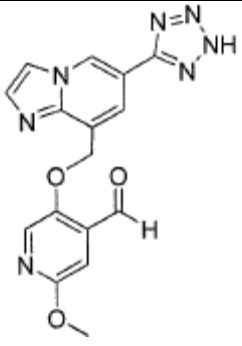
96		5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
97		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-6-carbonitrila
98		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinonitrila
99		3-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído
100		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

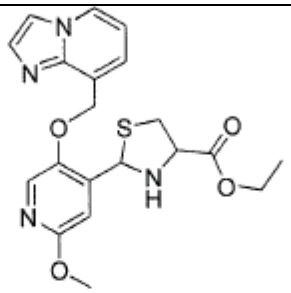
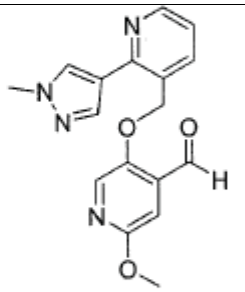
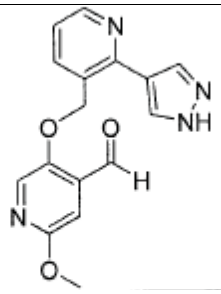
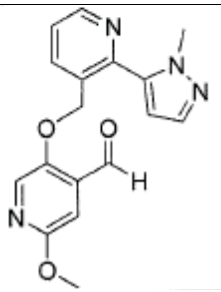
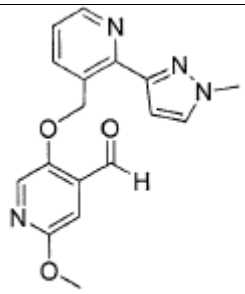
101		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinamida
102		5-((6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
103		5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
104		5-((6-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
105		5-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

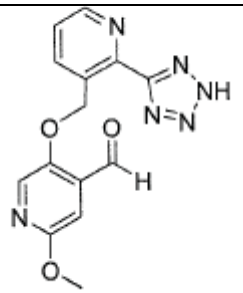
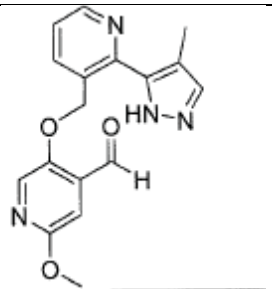
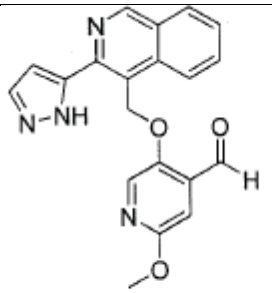
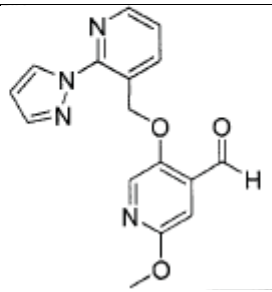
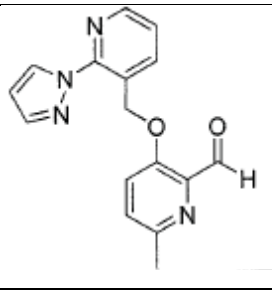
106		3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído
107		5-((1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
108		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldeído
109		3-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído
110		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)isonicotinaldeído

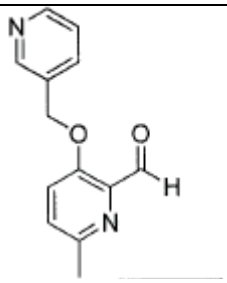
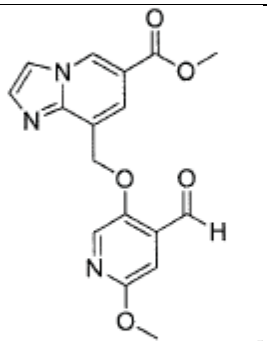
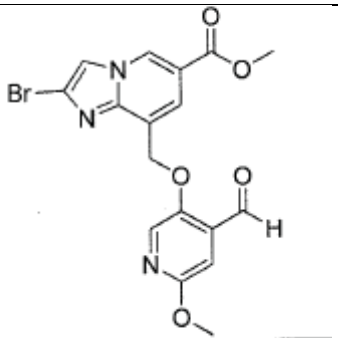
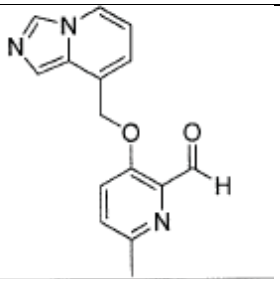
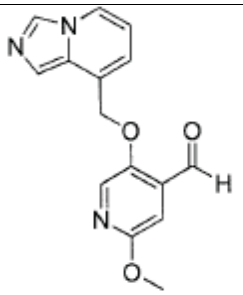
111		5-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
112		N-(4-formil-6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxamida
113		3-((1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído
114		5-((1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
115		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinamida

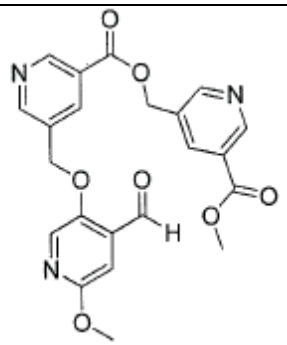
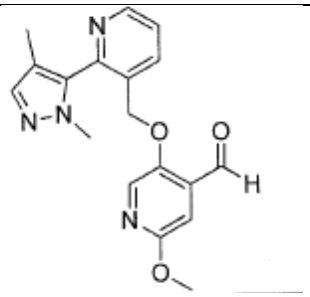
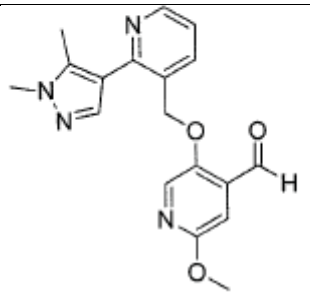
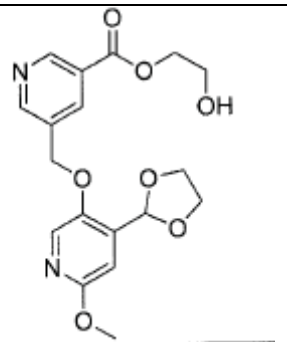
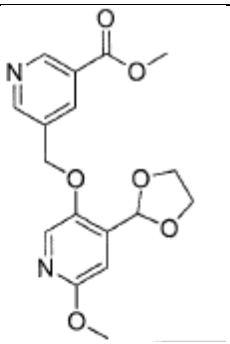
116		5-((2-cloroquinolin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
117		5-((2-(1H-pirazol-5-il)quinolin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
118		2-metoxi-5-(quinoxalin-2-ilmetoxi)isonicotinaldeído
119		6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldeído
120		2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldeído

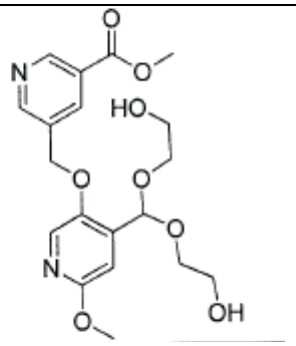
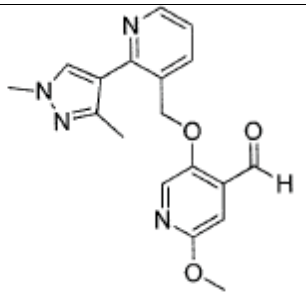
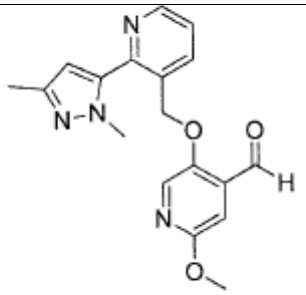
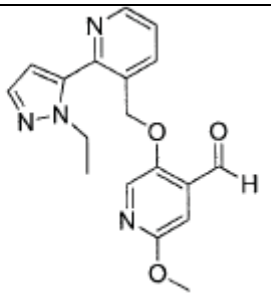
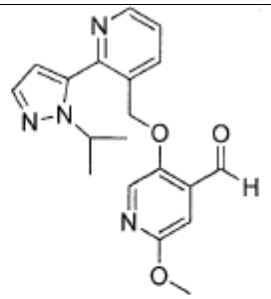
121		6-metil-3-((1-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)picolinaldeído
122		2-metoxi-5-((1-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)isonicotinaldeído
123		5-((7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
124		5-((5-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
125		5-((6-(2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

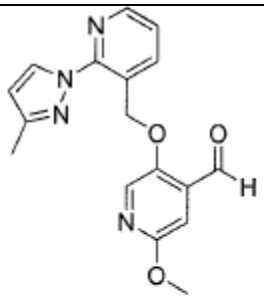
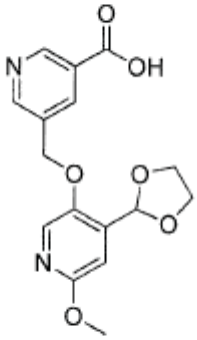
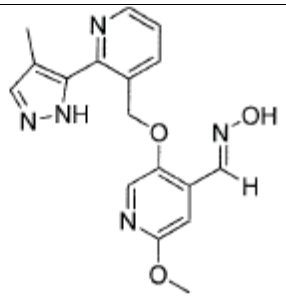
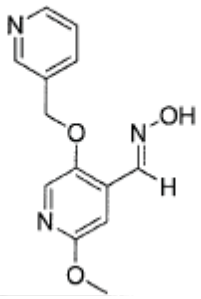
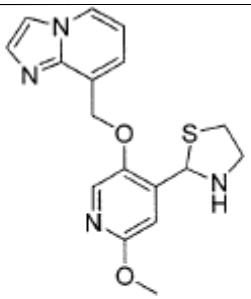
126		2-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il)tiazolidino-4-carboxilato de etila
127		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
128		5-((2-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
129		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
130		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

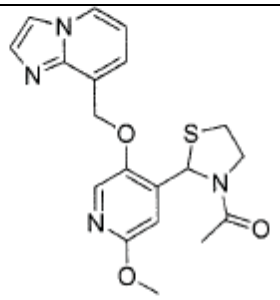
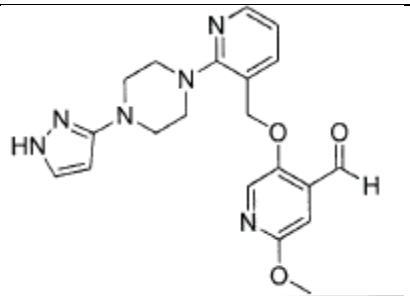
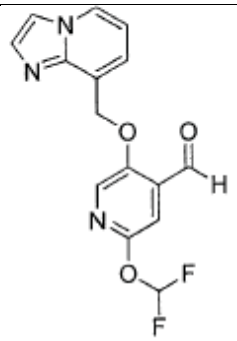
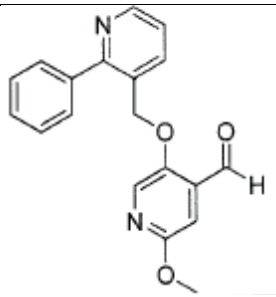
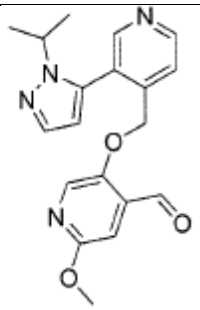
131		5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
132		2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
133		5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
134		5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
135		3-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído

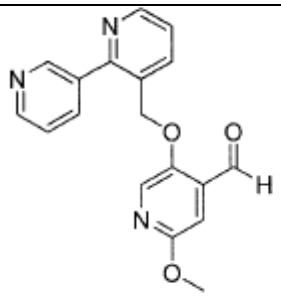
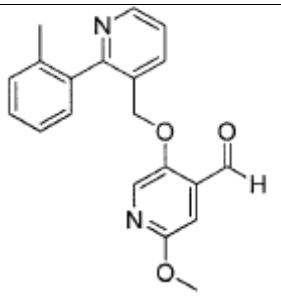
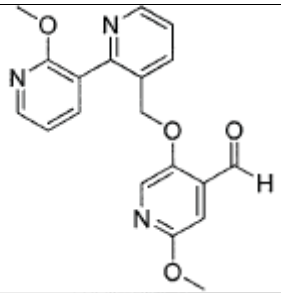
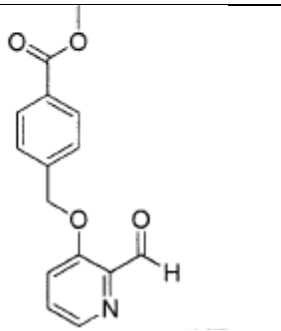
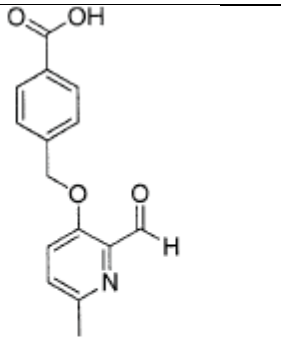
136		6-metil-3-(piridin-3-ilmetoxi)picolinaldeído
137		8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-6-carboxilato de metila
138		2-bromo-8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-6-carboxilato de metila
139		3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído
140		5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldeído

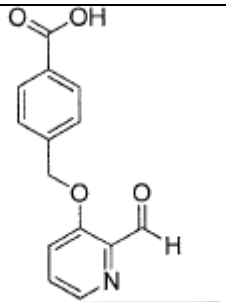
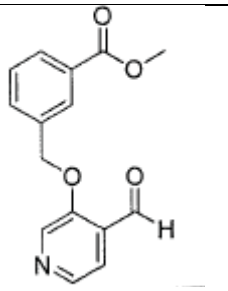
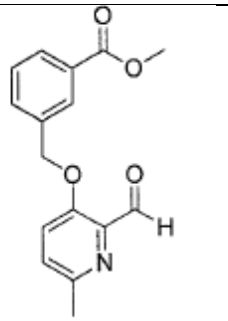
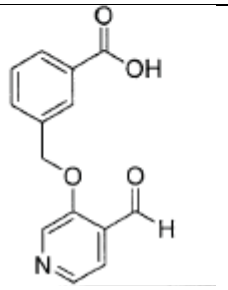
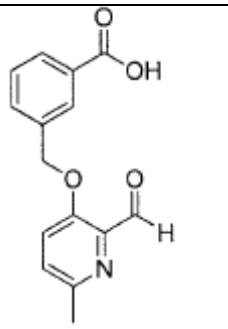
141		5-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)nicotinato de (5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)metila
142		5-((2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
143		5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
144		5-(((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)nicotinato de 2-hidroxietila
145		5-(((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)nicotinato de metila

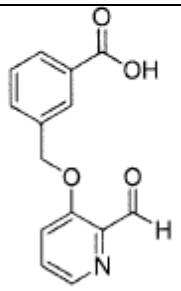
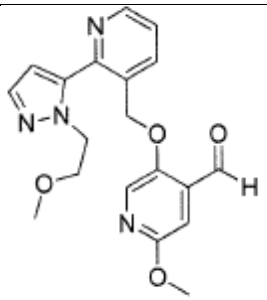
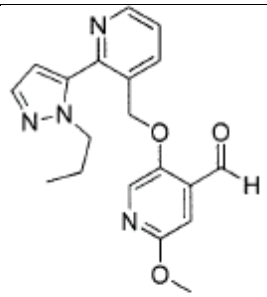
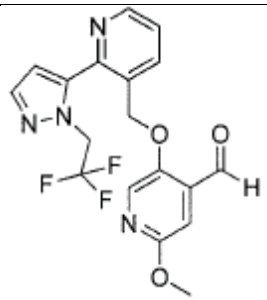
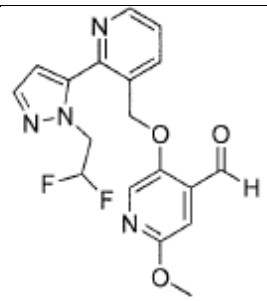
146		5-(((4-(bis(2-hidroxietoxi)metil)-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)nicotinato de metila
147		5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
148		5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
149		5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
150		5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

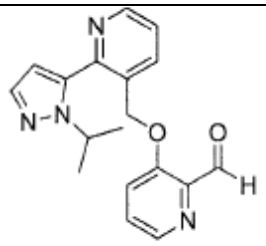
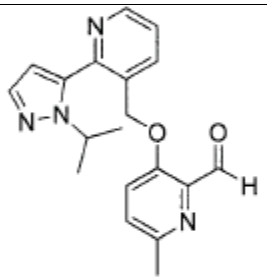
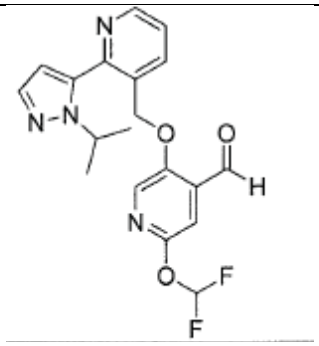
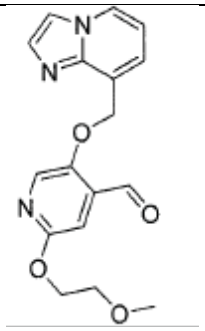
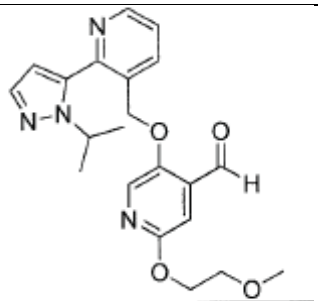
151		2-metoxi-5-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
152		ácido 5-(((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico
153		oxima de (E)-2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
154		oxima de (E)-2-metoxi-5-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído
155		2-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il)tiazolidina

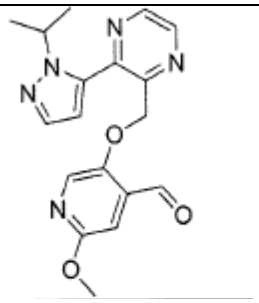
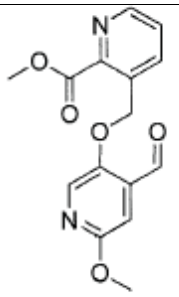
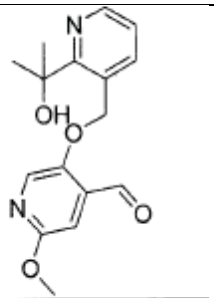
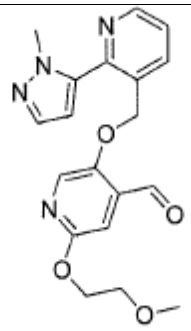
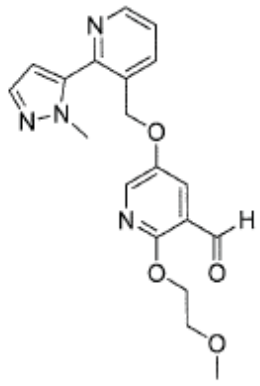
156		1-(2-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il)tiazolidin-3-il)etanona
157		5-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
158		2-(difluormetoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldeído
159		2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
160		5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

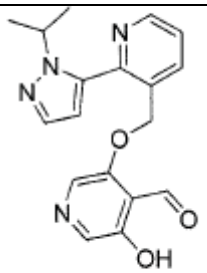
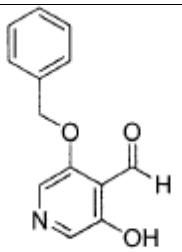
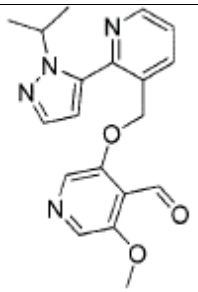
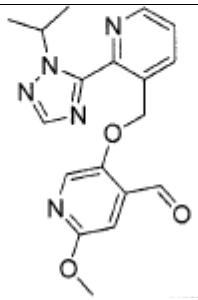
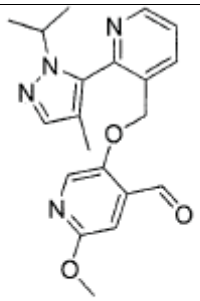
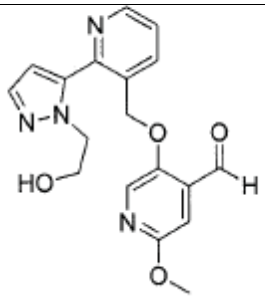
161		5-([2,3′-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
162		2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
163		2-metoxi-5-((2′-metoxi-[2,3′-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
164		4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metila
165		ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico

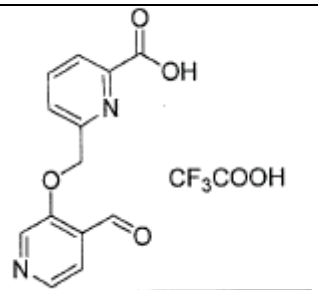
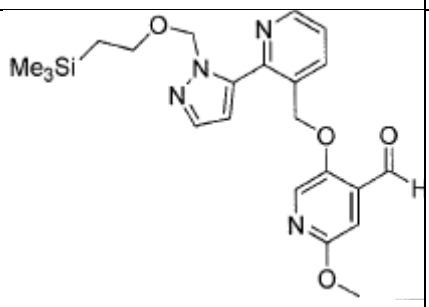
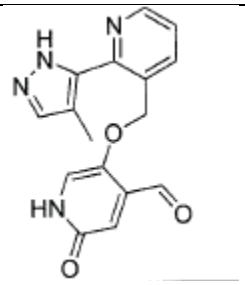
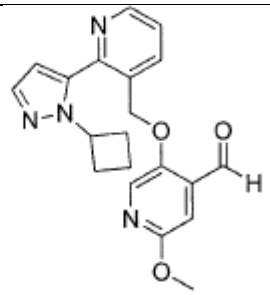
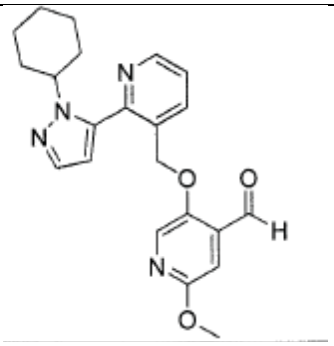
166		ácido 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
167		3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metila
168		3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metila
169		ácido 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
170		ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico

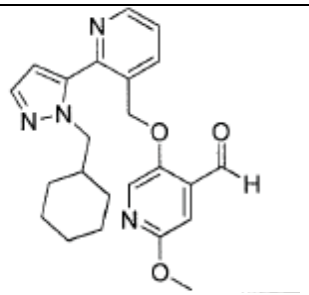
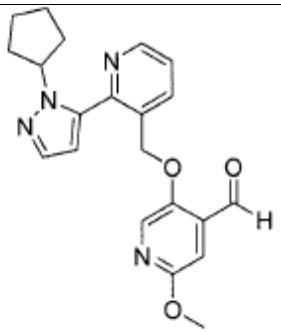
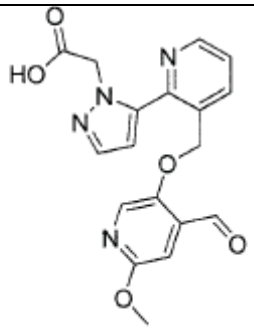
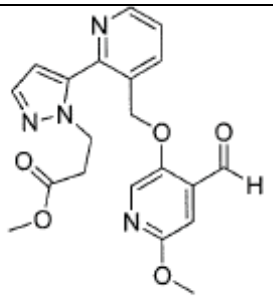
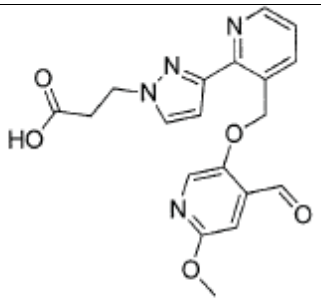
171		ácido 3-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
172		2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
173		2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
174		2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
175		5-((2-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

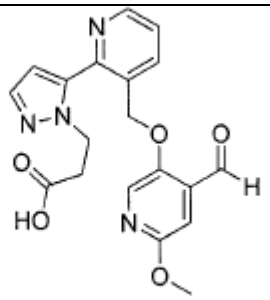
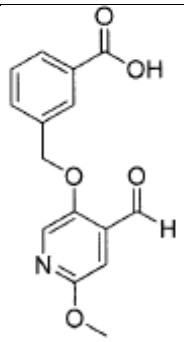
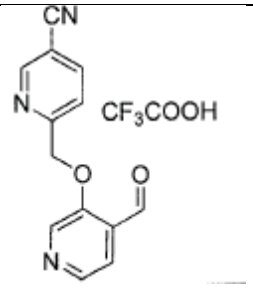
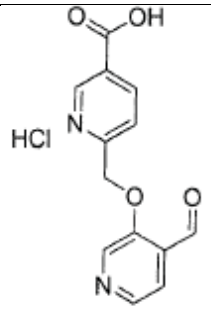
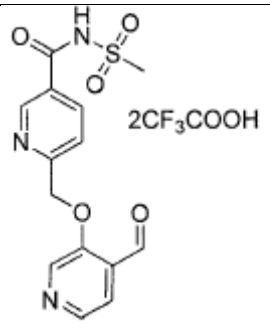
176		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)picolinaldeído
177		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído
178		2-(difluormetoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
179		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído
180		5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído

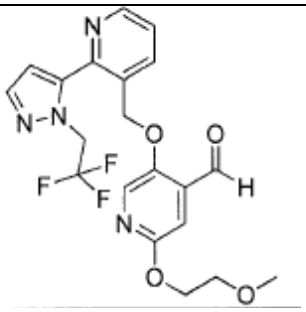
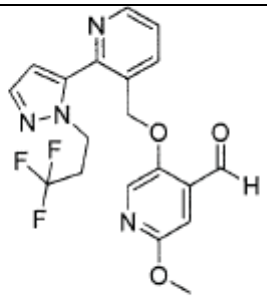
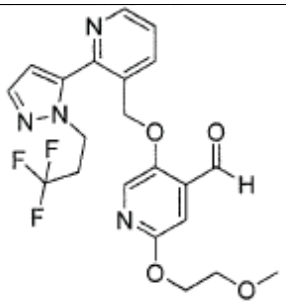
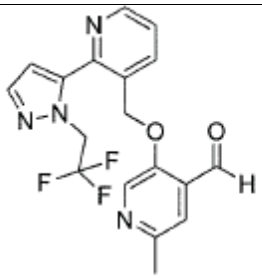
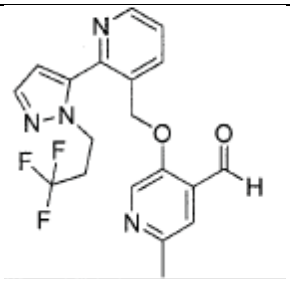
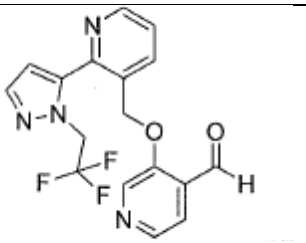
181		5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
182		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato
183		5-((2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
184		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
185		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)nicotinaldeído

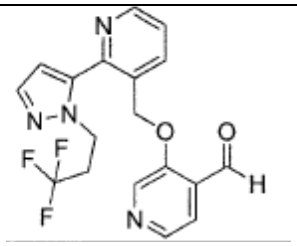
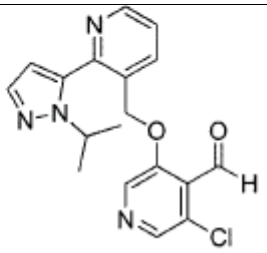
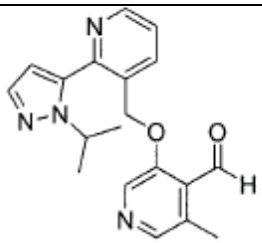
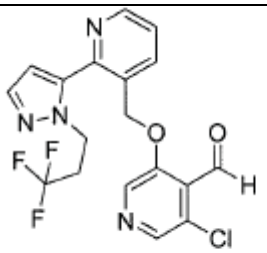
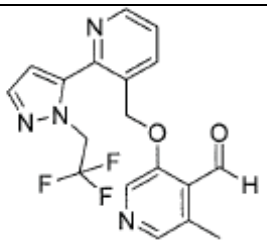
186		3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
187		3-(benziloxi)-5-hidroxi-isonicotinaldeído
188		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxi-isonicotinaldeído
189		5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
190		5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
191		5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

192		ácido 2,2,2-trifluoracético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1)
193		2-metoxi-5-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
194		5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carbaldeído
195		5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
196		5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído

197		5-((2-(1-ciclohexilmetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
198		5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído
199		ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético
200		3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metila
201		ácido 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico

202		ácido 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico
203		ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
204		2,2,2-trifluoracetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrila
205		cloridrato do ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico
206		ácido 2,2,2-trifluoracético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida (2:1)

207		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2,-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
208		2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
209		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
210		2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
211		2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
212		3-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

213		3-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
214		3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
215		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldeído
216		3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído
217		3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído

O composto é selecionado de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído (Composto 218), 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldeído (Composto 219), 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carbaldeído (Composto 220), 5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carbaldeído (Composto 221), ou um respectivo tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável.

5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldeído,

3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído,

2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxilato de metila,

2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico,

2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldeído,

4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-

carboxilato de tert-butila,

6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldeído,

6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldeído,

3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldeído,

5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído,

6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldeído,

6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldeído,

2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxi-

isonicotinaldeído,

5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-(difluormetoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-([2,3′-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2′-metoxi-[2,3′-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

ácido 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metila,

3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metila,

ácido 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

ácido 3-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((2-(1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)picolinaldeído,

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldeído,

2-(difluormetoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído,

5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldeído,

5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato,

5-((2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)nicotinaldeído,

3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

3-(benziloxi)-5-hidroxi-isonicotinaldeído,

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico,

ácido 2,2,2-trifluoracético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1),

2-metoxi-5-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carbaldeído,

5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxi-isonicotinaldeído,

ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético,

3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metila,

ácido 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,

ácido 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,

ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

2,2,2-trifluoracetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrila,

ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,

cloridrato do ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,

6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida,

ácido 2,2,2-trifluoracético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida (2:1), 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-

trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

3-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

3-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldeído,

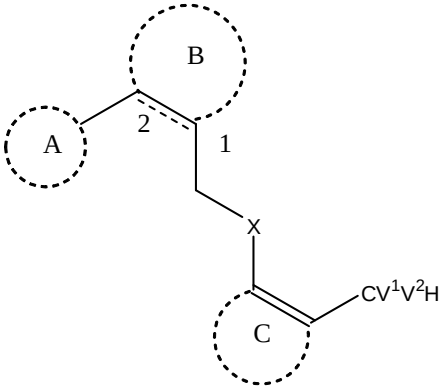
3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído, e

3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldeído,

ou um respectivo tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável.

REIVINDICAÇÕES

1. **Composto**, de fórmula (X-I):



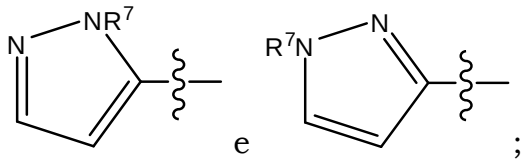
(X-I)

ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, **caracterizado** por que

o anel A é fenil opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo e C_1-C_6 alcóxi; ou

heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado do grupo que consiste em O, N, S e formas oxidadas de N e S; ou

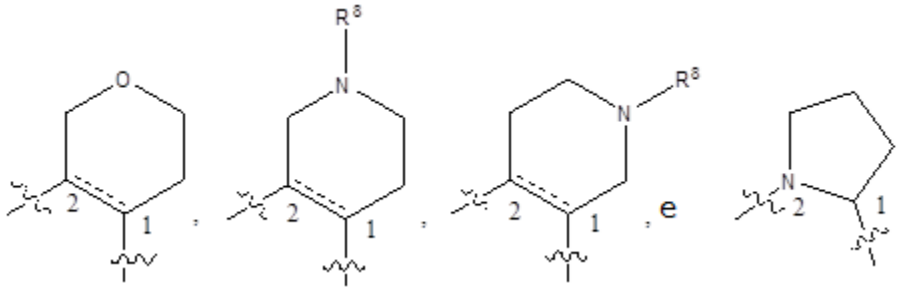
um anel selecionado a partir de:



e ;

em que R^7 é C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído com 3-5 grupos fluoro, ou é C_3-C_6 cicloalquila;

o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^8 é C_1-C_6 alquila ou -CO-C_1-C_6 alquila;

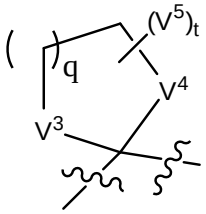
X é O, S, SO ou SO_2;

 é uma ligação simples ou dupla;

o anel C é fenil ou um heteroarilo contendo nitrogênio com 6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1-4 substituintes independentemente selecionados a partir de: halo, oxo, -OR^1, C_1-C_6 alquila, $COOR^1$ e C_1-C_6 alcóxi, em que C_1-C_6 alquila ou alcóxi C_1-C_6 é opcionalmente substituído com 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_1-C_6 alcóxi e heterociclo de 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos de anel, em que o heteroátomo é selecionado a partir do grupo consistindo em O, N, S e formas oxidadas de N e S; e

cada R^1 é hidrogênio;

V^1 e V^2 são, independentemente, C_1-C_6 alcóxi; ou V^1 e V^2, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um anel de fórmula:



em que cada V^3 e V^4 são independentemente O, S ou NH, desde que quando um de V^3 e V^4 seja S, o outro seja NH e desde que V^3 e V^4 não sejam ambos NH; q é 1 ou 2; cada V^5 é independentemente C_1-C_6 alquila ou CO_2R^{60}, em que cada R^{60} é independentemente C_1-C_6 alquila ou hidrogênio; t é 1, 2 ou 4; ou

CV^1V^2 é C = V, em que V é O, NOR^{80} ou $NNR^{81}R^{82}$;

em que R^{80} é C_1-C_6 alquila;

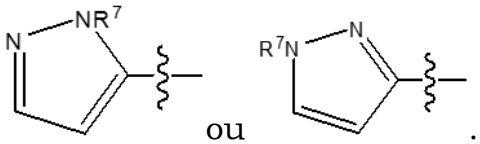
R^{81} e R^{82} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila, COR^{83} e CO_2R^{84};

R^{83} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

R^{84} é C_1-C_6 alquila;

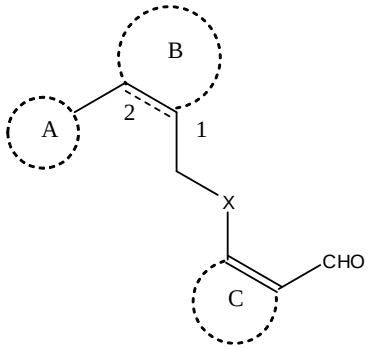
desde que quando o anel C é fenil,

então o anel A deixa de ser



ou .

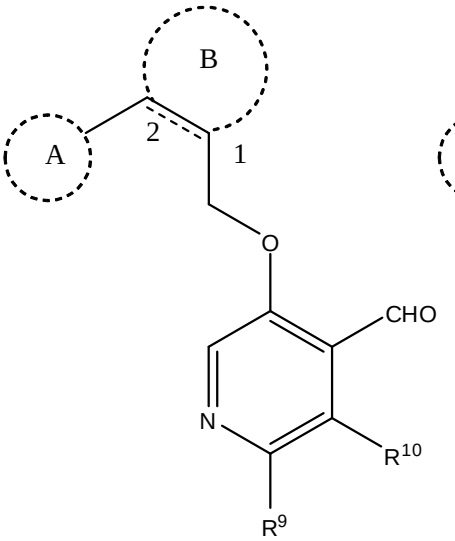
2. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que é de fórmula:



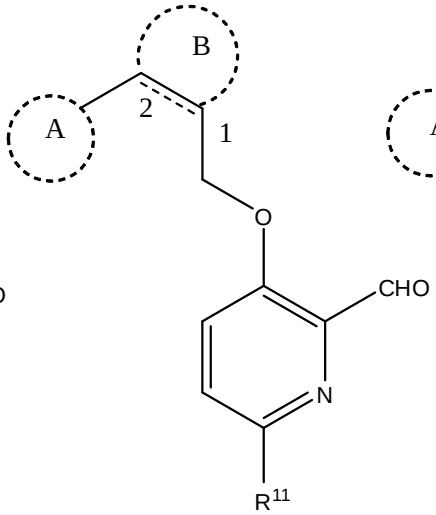
(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

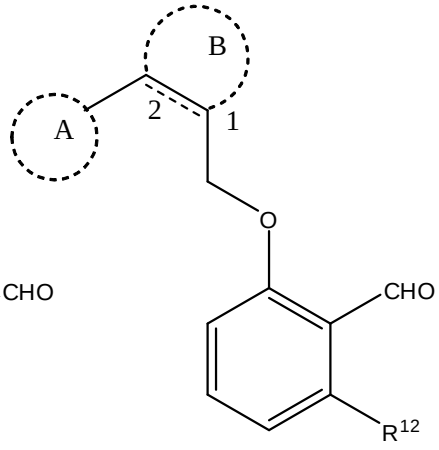
3. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, de acordo com a Reivindicação 1, selecionado das fórmulas (IIA), (IIB) e (IIC):



IIA



IIB



IIC

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por que

R^9 é hidrogênio, $-OR^1$, C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído com 1-3 C_1-C_6 alcóxi ou heterociclo com 4-10 membros contendo até 5 heteroátomos anelares selecionados a partir de N, O, S e formas oxidadas dos mesmos;

R^{10} é hidrogênio, halo, hidroxi ou C_1-C_6 alcóxi;

R^{11} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

R^{12} é $-OR^1$;

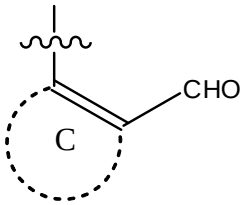
em que R^1 é hidrogênio.

4. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, de acordo com a Reivindicação 2, **caracterizado** por que o anel A é

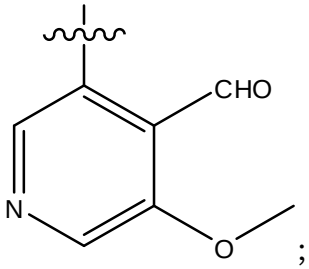
fenil substituído com 1-3 halo ou C_1-C_6 alcóxi ou

C_3-C_8 heterociclo, contendo 1-3 heteroátomos.

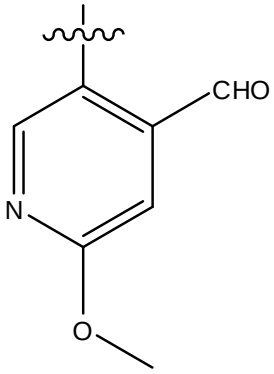
5. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 2 a 4, **caracterizado** por que



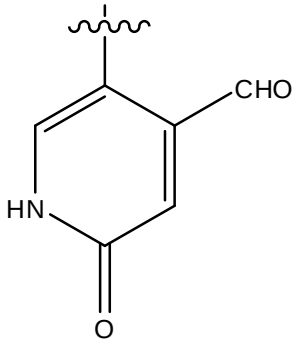
é selecionado do grupo que consiste em:



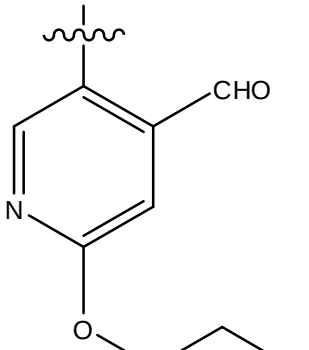
;

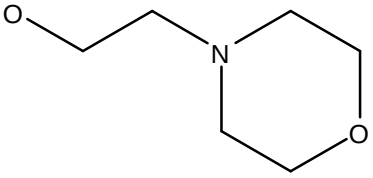


;

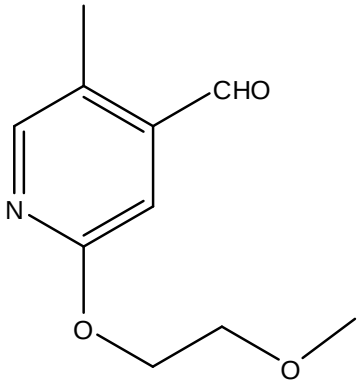


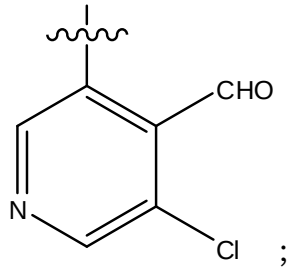
;





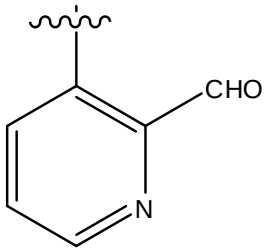
;



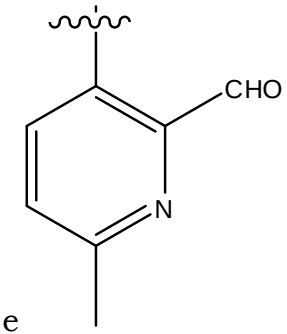


;

;

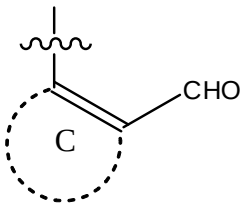


;

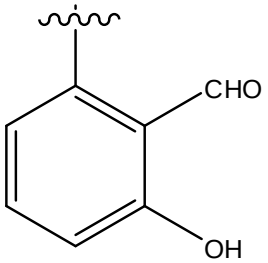


e .

6. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 2 a 4, **caracterizado** por que

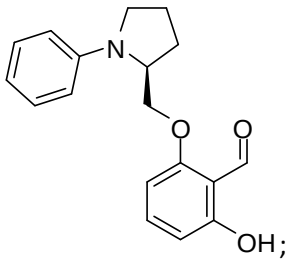


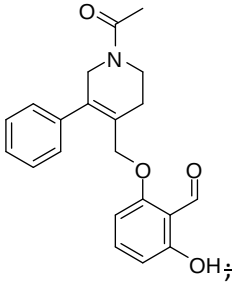
é

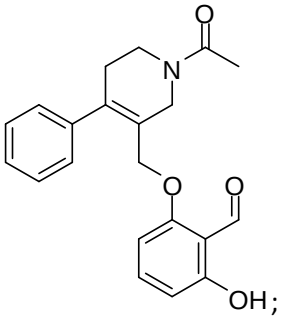


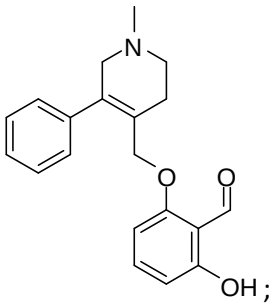
.

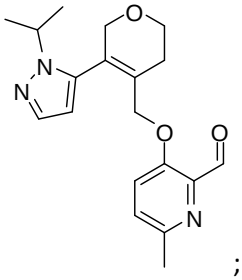
7. **Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, **caracterizado** por que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

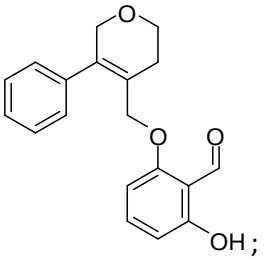

;

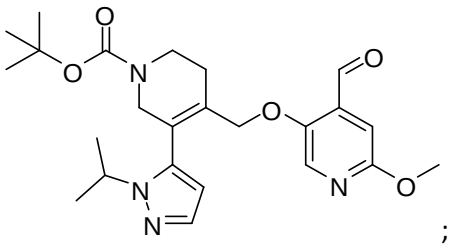

;

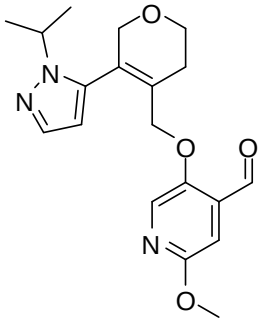

;

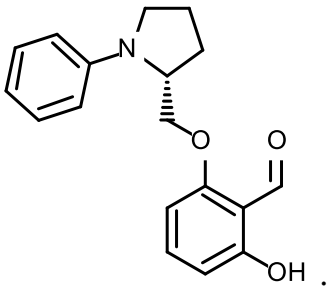

;

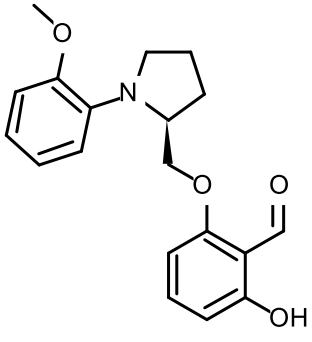

;

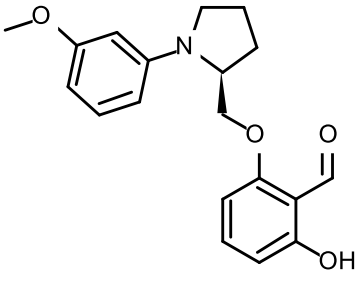

;

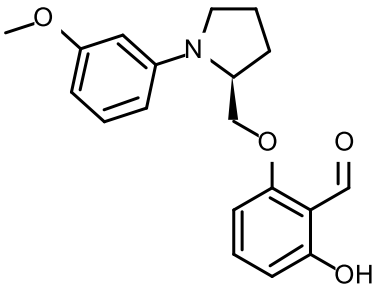

;


;


;


;


; e



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

8. **Composição**, **caracterizada** por que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

9. **Uso de Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** por que é no fabrico de um medicamento para tratar doença falciforme.

10. **Uso de Composto ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo**, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** por que é no fabrico de um medicamento para tratar câncer, distúrbio pulmonar, acidente vascular cerebral, doença de grande altitude, úlcera, pressão de ferida, doença de Alzheimer, síndrome do desconforto respiratório agudo ou ferida.