



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



\* B R 1 1 2 0 1 8 0 1 5 4 1 9 B 1 \*

**(11) BR 112018015419-9 B1**

**(22) Data do Depósito:** 03/02/2017

**(45) Data de Concessão:** 30/01/2024

---

**(54) Título:** DEGRADANTES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ESTROGÊNIO, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/473; A61K 31/4745.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/02/2016 US 62/291,921.

**(73) Titular(es):** INVENTISBIO LLC.

**(72) Inventor(es):** XING DAI; YAOLIN WANG.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2017016452 de 03/02/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2017/136688 de 10/08/2017

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 27/07/2018

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I) e Fórmula (II). Os compostos descritos na presente invenção podem ser úteis no tratamento de doenças proliferativas (por exemplo, câncer). Também são fornecidos na presente descrição as composições farmacêuticas, kits, métodos e usos incluindo ou usando um composto descrito na presente invenção. (I) (II)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"DEGRADANTES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ESTROGÊNIO,  
SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".**

**PEDIDO DE PATENTE RELACIONADOS**

[001] O presente Pedido de Patente reivindica a prioridade sob o 35 U.S.C. § 119 (e) para o Pedido de Patente Provisório US 62/291,921, depositado em 5 de fevereiro de 2016, que é incorporado na presente invenção por meio de referência.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] O câncer da mama é a causa mais comum de morte para as mulheres em todo o mundo. Maioria do câncer de mama (~ 80%) depende da via de sinalização mediada por meio do receptor de estrogênio (ER) para o crescimento. Portanto, direcionar o ER ou sua via de sinalização continua a ser a chave no desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer de mama. Os receptores estrogênicos (incluindo ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) são um grupo de receptores que são ativados por meio do hormônio estrogênio (17 $\beta$ -estradiol). A terapia atual para o câncer da mama positivo para o ER (ER<sup>+</sup>) incluindo os agentes que inibem a atividade do ER através da ligação direta ao domínio de ligação ao ligante do receptor (por exemplo, tamoxifeno); bloqueio da síntese de estrogênio (por exemplo, inibidor da aromatase, tal como anastrozol e letrozol); ou induzir a degradação de ER (por exemplo, fulvestrant).

[003] Os fármacos que inibem o receptor de estrogênio ou bloqueiam a produção de estrogênios são vulgarmente usados no tratamento e gestão do câncer da mama ER + e de outros cânceres dependentes de hormônios. No entanto, a resistência a medicamentos continua sendo um desafio no tratamento do câncer de mama, particularmente no tratamento de cânceres em estágios avançados. Os Degradadores Seletivos de Receptor de Estrogênio (SERD) são

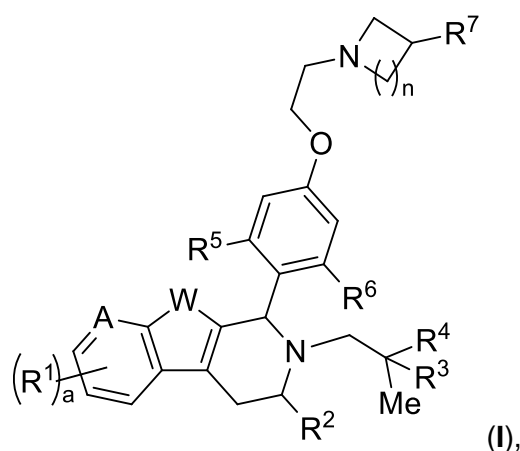
uma classe de moléculas pequenas que se ligam ao receptor de estrogênio, resultando na degradação do receptor de estrogênio. Os estudos mostraram que os SERDs são especificamente úteis no tratamento de cânceres que são resistentes a outros fármacos tais como inibidores de tamoxifeno e/ou aromatase (McDonnell *et al.*, J. Med. Chem. 2015, 58, 4883 a 4887). O Fulvestrant é um SERD aprovado para o tratamento do câncer da mama ER +. No entanto, o fulvestrant é metabolizado rapidamente e administrado por meio da injeção intramuscular mensalmente, o que limita a degradação efetiva do ER (~ 50% de degradação do ER em amostras clínicas) em comparação com a degradação total do ER observada no estudo *in vitro*. Recentemente, foram detectadas mutações em ER em amostras de biopsia de pacientes com câncer da mama que desenvolveram resistência ao tratamento com inibidor da aromatase. Estas mutações ocorrem mais frequentemente nos aminoácidos 537 e 538 dentro do domínio de ligação ao ligante do ER. Curiosamente, estes ERs mutantes ainda se ligam e inibem tanto o tamoxifeno quanto o fulvestrant em algum grau (Li *et al.*, 2013 Cell Reports 4, 1116 a 1130; Toy *et al.*, 2013, 45, 1439 a 1445; Robinson *et al.*, Nature Genetics 2013, 45, 1446 a 1451). Também foi demonstrado que o fulvestrant ainda pode degradar de maneira eficaz a proteína de Try537Ser ER. Isto representa uma oportunidade que o composto visando a degradação do ER semelhante ao fulvestrant po degradar de maneira eficaz a proteína ER mutada e útil no tratamento de pacientes com câncer de mama que desenvolveram resistência ao inibidor da aromatase. Portanto, é de grande importância o desenvolvimento de SERDs novos e não esteroidais para uso em câncer de mama e outras terapias relacionadas a ER.

## **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[004] A presente descrição se refere aos compostos, tais como

compostos de Fórmula (I) e Fórmula (II), que são Degradadores de Receptor de estrogênio Seletivo (SERD). Os compostos descritos na presente invenção podem ser úteis no tratamento de câncer da mama, particularmente câncer da mama ER + e doenças associadas a ER. São também fornecidas as composições farmacêuticas, kits, métodos e usos de qualquer um dos compostos descritos na presente invenção.

[005] Em um aspecto, a presente descrição fornece os compostos de fórmula (I):



ou os sais farmacologicamente aceitáveis, em que A é  $-\text{CR}^{\text{A}}=$  ou  $-\text{N}=\text{}$ , à medida que a valência permitir; W é  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ , ou  $-\text{S}-$ ; a é 1, 2, ou 3; e n é 1, 2, 3, ou 4. Além disso, cada exemplo de R<sup>1</sup> é, de uma forma independente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída,  $-\text{OR}^{\text{A}}$ , ou  $-\text{CN}$ ;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída,  $-\text{OR}^{\text{A}}$ , ou  $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})_2$ ;

R<sup>4</sup> é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou

heteroarila substituída ou não substituída,  $-OR^A$  ou  $-N(R^B)_2$ ;

$R^5$  é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída;

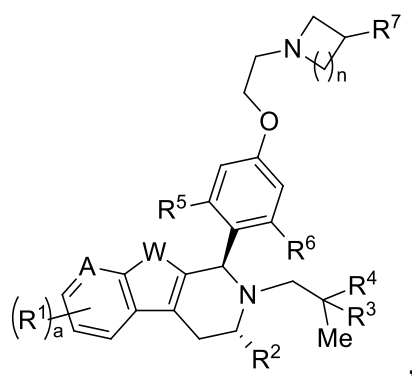
$R^6$  é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída;

$R^7$  é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída,  $-OR^A$  ou  $-N(R^B)_2$ ;

$R^A$  é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída, ou grupo de proteção de oxigênio; e

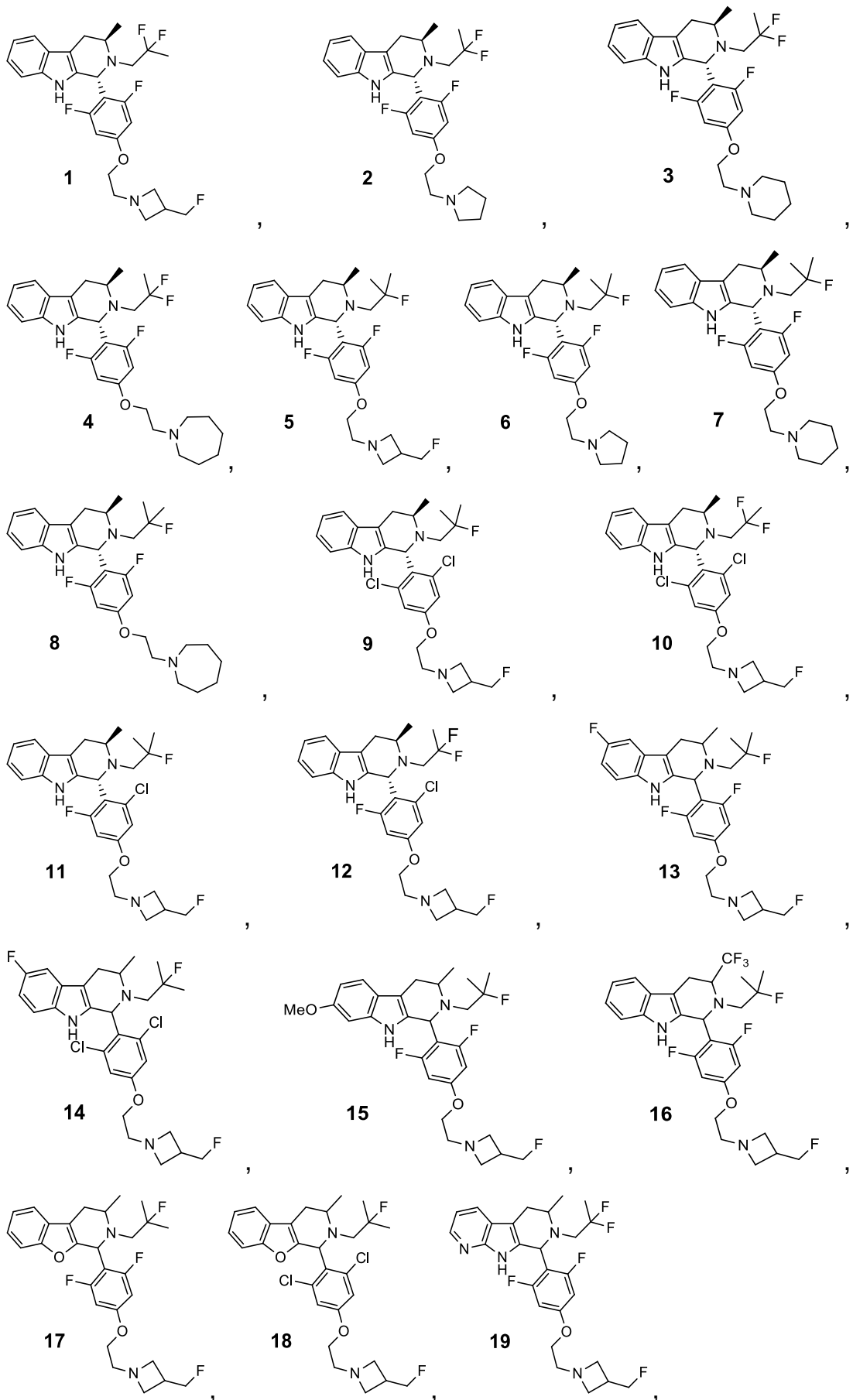
$R^B$  é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída, grupo de proteção de nitrogênio, ou, de uma maneira opcional, dois  $R^B$  são tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar heterociclila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

[006] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) é o de Fórmula:



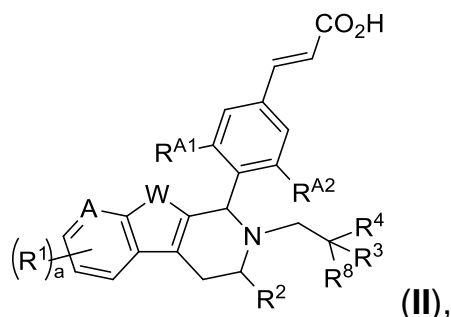
ou um sal farmacologicamente aceitável, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , A, W, a, e n são como descritas na presente invenção.

[007] Os compostos exemplares de Fórmula (I) inclui, mas não são limitados a:



ou os sais farmacologicamente aceitáveis.

[008] Em um outro aspecto, a presente descrição se refere aos compostos de Fórmula (II):



ou os sais farmacologicamente aceitáveis em que A é  $-CR^A=$  ou  $-N=$ , à medida que a valência permitir; W é  $-NH-$ ,  $-O-$ , ou  $-S-$ ; e a é 1, 2, ou 3. Além disso,

cada exemplo de  $R^1$  é, de uma forma independente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída,  $-OR^A$ , ou  $-CN$ ;

$R^2$  é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída;

$R^3$  é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída,  $-OR^A$  ou  $-N(R^B)_2$ ;

$R^4$  é hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, carbocíclica substituída ou não substituída, heterocíclica substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída,  $-OR^A$  ou  $-N(R^B)_2$ , ou  $R^3$  e  $R^4$  são tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar carbocíclica substituída ou não substituída ou heterocíclica substituída ou não substituída;

$R^8$  é hidrogênio, halogênio, ou metila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila);

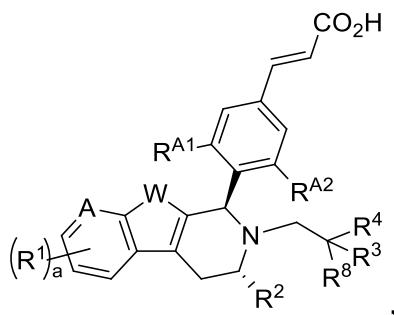
$R^{A1}$  é alquila substituída ou não substituída, cloro ou flúor; e

$R^{A2}$  é alquila substituída ou não substituída, cloro, ou flúor, em que: (i) tanto  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  é cloro; ou (ii) um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  é flúor, e o outro um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cloro, e flúor

$R^A$  é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída, ou grupo de proteção de oxigênio; e

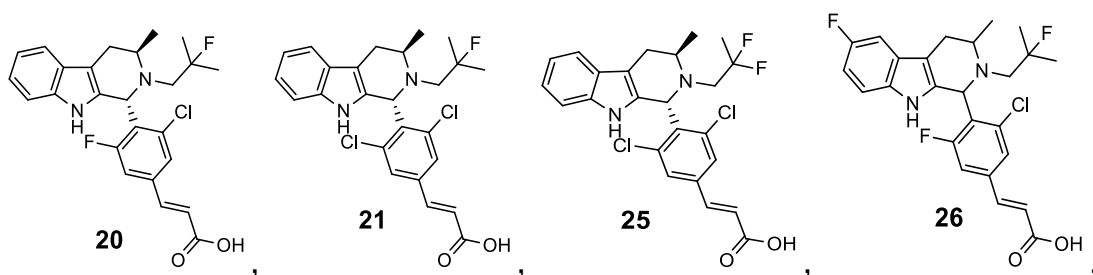
$R^B$  é hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída, grupo de proteção de nitrogênio, ou, de uma maneira opcional, dois  $R^B$  são tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar heterociclila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída.

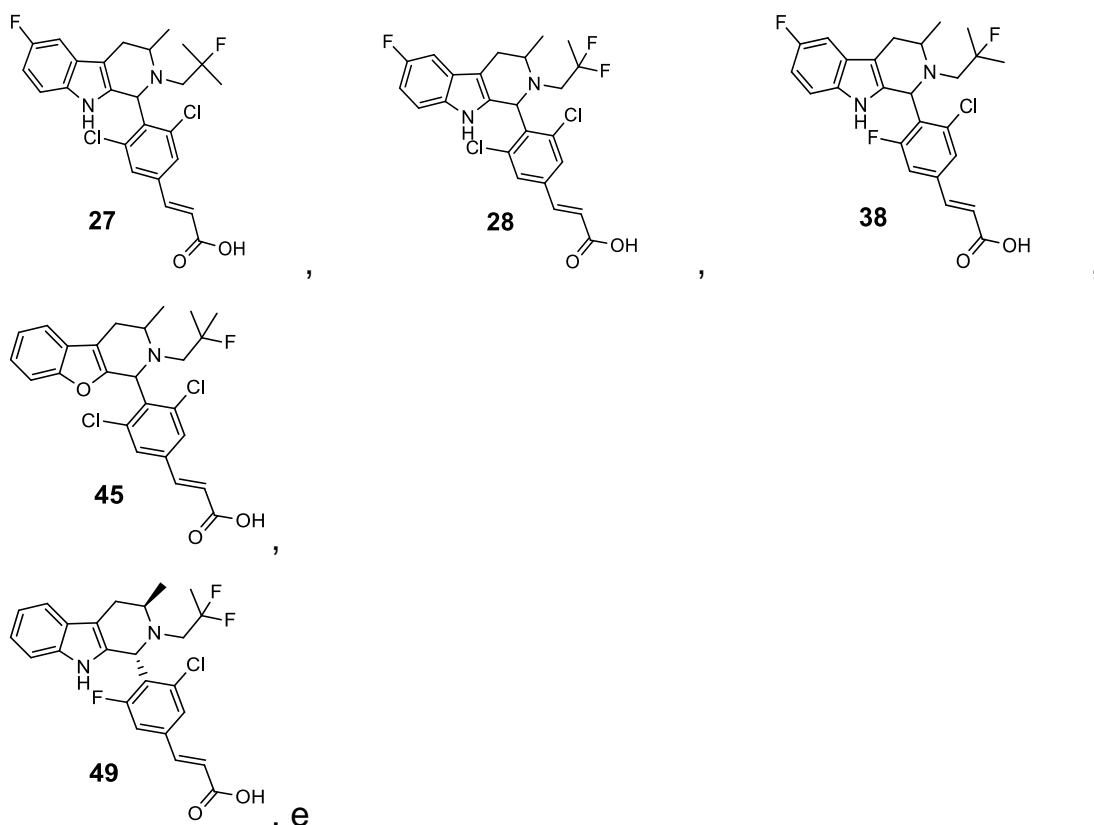
[009] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (II) é o de Fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $A$ ,  $W$ , e  $a$  são como descritas na presente invenção.

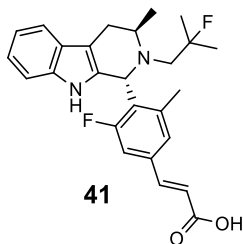
[0010] Em algumas modalidades, pelo menos um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  de Fórmula (II) pode ser cloro. Em algumas modalidades, ambos  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  de Fórmula (II) pode ser cloro. Os tais compostos exemplares de Fórmula (II) inclui, mas não são limitados a:





os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0011] Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  de Fórmula (II) pode ser flúor e  $R^{A2}$  pode ser metila, por exemplo, composto 41 mostrado abaixo:



[0012] Em algumas modalidades, quando ambos  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  de Fórmula (II) são flúor, o composto adicional satisfaz pelo menos uma das condições seguintes:

W é O ou S;

pelo menos um de  $R^1$  não é hidrogênio;

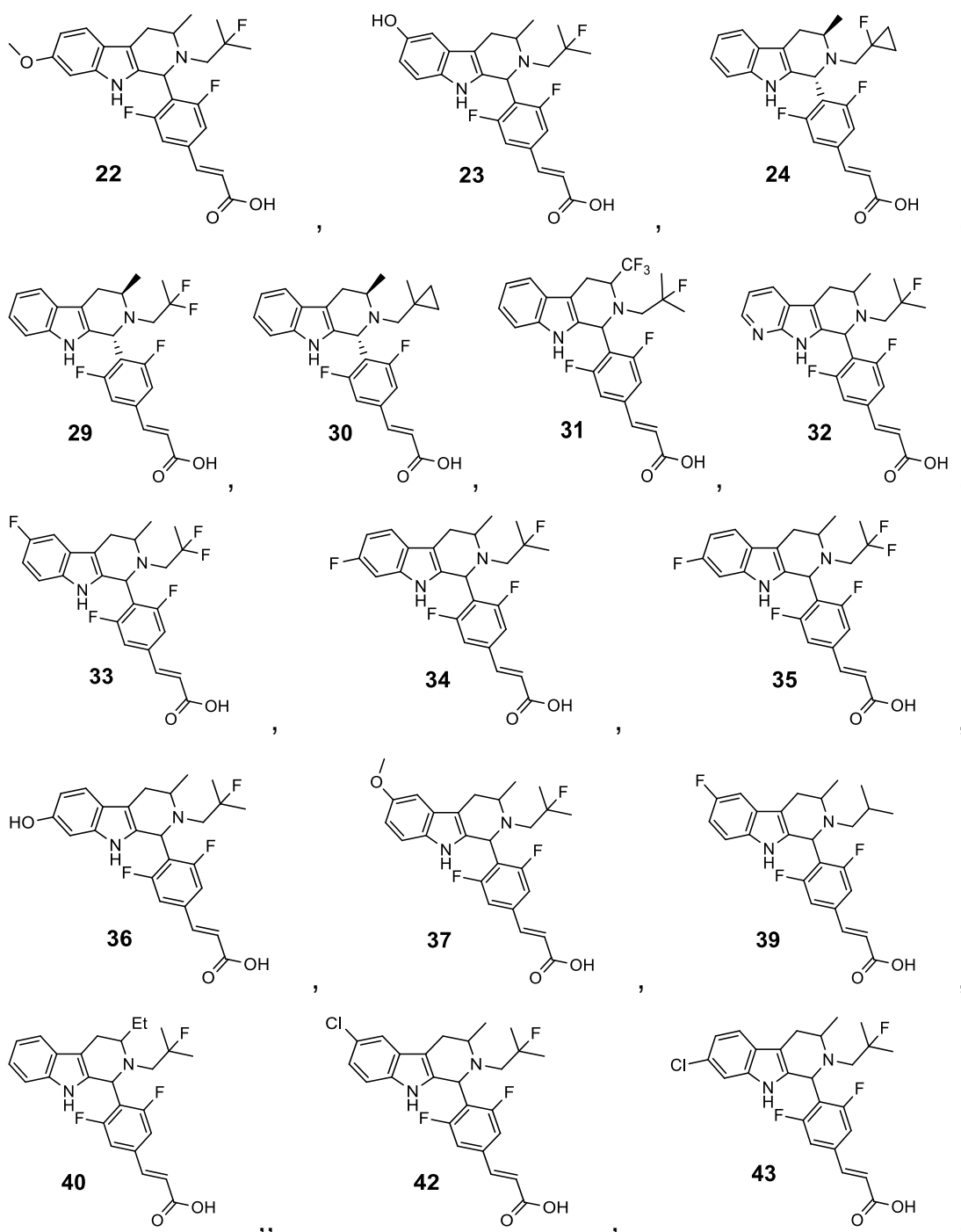
$R^2$  não é hidrogênio ou metila;

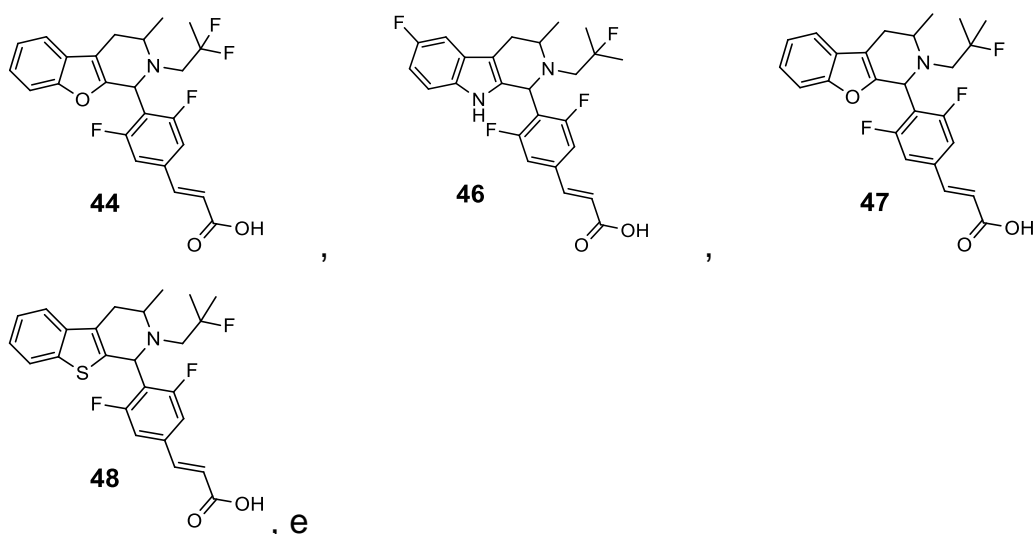
A é  $-N$  ou  $-CR^A$ , em que  $R^A$  é alquila substituída ou não substituída, ou grupo de proteção de oxigênio;

$R^3$  e  $R^4$  são tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar carbocíclica substituída ou não substituída ou heterocíclica substituída ou não substituída; ou

peelo menos dois de  $R^3$ ,  $R^4$ , e  $R^8$  são cada, de uma forma independente, halogênio.

[0013] Exemplos de tais compostos de Fórmula (II) inclui, mas não são limitados a:





sais farmacologicamente aceitáveis.

[0014] Em um outro aspecto, a presente descrição se refere as composições farmacêuticas incluindo um ou mais dos compostos descritos na presente invenção e um excipiente farmacologicamente aceitável. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas descritas na presente invenção inclui uma quantidade eficaz de um composto de SERD como descrito na presente invenção. Uma quantidade eficaz descrita na presente invenção pode ser uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade profilaticamente eficaz.

[0015] Ainda em um outro aspecto, a presente descrição proporciona os métodos para tratar uma doença proliferativa (por exemplo, câncer da mama ER +, que pode ter ER de tipo selvagem ou mutada), o método compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas descritas na presente invenção.

[0016] Em certas modalidades, uma doença proliferativa alvo pode ser câncer, incluindo, mas não limitado a, câncer da mama ER + ou cânceres dirigidos quer por ER de tipo selvagem quer por ER mutante.

[0017] Em certas modalidades, o indivíduo a ser tratado é um mamífero (por exemplo, mamífero humano ou não humano).

[0018] Um outro aspecto da presente descrição se refere a kits que compreendem um recipiente com um composto, ou a composição farmacêutica do mesmo, como descrito na presente invenção. Os kits descritos na presente invenção podem incluir uma dose única ou doses múltiplas do composto ou composição farmacêutica. Os kits podem ser úteis em um método da descrição. Em certas modalidades, o kit inclui ainda as instruções para usar o composto ou composição farmacêutica.

[0019] Ainda em outro aspecto, a presente descrição fornece os compostos e as composições farmacêuticas descritas na presente invenção para uso no tratamento de uma doença proliferativa tal como o câncer como descrito na presente invenção e/ou para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento da doença alvo.

[0020] Os detalhes de uma ou mais modalidades da descrição são estabelecidos na presente invenção. Outras características, objetos e vantagens da descrição serão evidentes a partir da Descrição Detalhada, dos Exemplos e das Reivindicações.

## **DEFINIÇÕES**

[0021] As definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritas em mais detalhes abaixo. Os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Manual de Química e Física, 75<sup>a</sup> Ed., Capa interior, e os grupos funcionais específicos são geralmente definidos como descritos na presente invenção. Adicionalmente, os princípios gerais de química orgânica, bem como as porções funcionais específicas e reatividade, são descritos em Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, Universiti Science Books, Sausalito, 1999; Smith e March, *March Advanced Organic Chemistry*, 5a Edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nova Iorque, 1989; e

Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthese*, 3a Edição, Cambridge Universiti Press, Cambridge, 1987. A descrição não se destina a ser limitada de qualquer maneira por meio da listagem exemplificativa dos substituintes descritos na presente invenção.

[0022] Os compostos descritos na presente invenção podem compreender um ou mais centros assimétricos, e assim podem existir em várias formas isoméricas, por exemplo, enantiômeros e/ou diastereômeros. Por exemplo, os compostos descritos na presente invenção podem estar na forma de um enantiômero individual, diastereômero ou isômero geométrico, ou podem estar na forma de uma mistura de estereoisômeros, incluindo as misturas racêmicas e as misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. Os isômeros podem ser isolados a partir de misturas por meio dos métodos conhecidos das pessoas que são versadas na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais; ou isômeros preferidos podem ser preparados por meio da síntese assimétrica. Vide, por exemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racematos and Resolutions* (Wiley Interscience, Nova Iorque, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compostos* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolution* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. De Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). A descrição abrange adicionalmente os compostos descritos na presente invenção como isômeros individuais substancialmente isentos de outros isômeros e, de uma maneira alternativa, como misturas de vários isômeros.

[0023] Quando um intervalo de valores é listado, ele deve abranger cada valor e subintervalo dentro do intervalo. Por exemplo, "C<sub>1 a 6</sub>" destina-se a abranger, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, e C<sub>5-6</sub>

[0024] O termo "alifático" inclui ambos a cadeia reta, saturada ou não saturada (*isto é*, não ramificada), ramificada, não cíclico, cíclica, ou os hidrocarbonetos alifáticos policíclicos, os quais são, de uma maneira opcional, substituídos com um ou mais grupos funcionais. Como será apreciado por meio de uma pessoa que é versada na técnica, "alifático" é pretendido incluir, na presente invenção, mas não é limitado a, porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, e cicloalquinila. Dessa maneira, o termo "alquila" inclui os grupos retos, ramificados e cíclicos. Uma convenção análoga se aplica a outros termos genéricos tais como "alquenila", "alquinila" e similares. Além disso, os termos "alquila", "alquenila", "alquinila", e similares abrangem ambos os grupos substituídos ou não substituídos. Em certas modalidades, "alquila inferior" é usado com a finalidade de indicar aqueles grupos alquila (cíclico, não cíclico, substituído, não substituído, ramificado ou não ramificado) tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

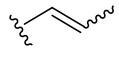
[0025] Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila, e alquinila empregados na descrição contêm de 1 a 20 alifático átomos de carbono. Em certas outras modalidades, os grupos alquila, alquenila, e alquinila empregados na descrição contêm de 1 a 10 alifático átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila, e alquinila empregados na descrição contêm de 1 a 8 alifático átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila, e alquinila empregados na descrição contêm de 1 a 6 alifático átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila, e alquinila empregados na descrição contêm de 1 a 4 átomos de carbono. Os grupos alifáticos ilustrativos dessa maneira incluem, mas não são limitados a, por exemplo, porções metila, etila, n-propila, isopropila, ciclopropila, -CH<sub>2</sub>-ciclopropila, vinila, allila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, ciclobutila, -CH<sub>2</sub>-

ciclobutila, n-pentila, sec-pentila, isopentila, terc-pentila, ciclopentila, -CH<sub>2</sub>-ciclopentila, n-hexila, sec-hexila, ciclohexila, -CH<sub>2</sub>-ciclohexila e similares, os quais novamente, podem suportar um ou mais substituintes. Os grupos alquenila incluem, mas não são limitados a, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-buten-1-ila, e similares. Os grupos alquinila representativos incluem, mas não são limitados a, etinila, 2-propinila (propargila), 1-propinila, e similares.

[0026] O termo "alquila" se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto saturado de uma cadeia ramificada ou uma cadeia reta tendo a partir de 1 a 10 átomos de carbono ("C<sub>1-10</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 9 átomos de carbono ("C<sub>1-9</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 8 átomos de carbono ("C<sub>1-8</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 7 átomos de carbono ("C<sub>1-7</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 6 átomos de carbono ("C<sub>1-6</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 5 átomos de carbono ("C<sub>1-5</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono ("C<sub>1-4</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 3 átomos de carbono ("C<sub>1-3</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 1 a 2 átomos de carbono ("C<sub>1-2</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem 1 átomo de carbono ("C<sub>1</sub> alquila"). Em algumas modalidades, um grupo alquila tem de 2 a 6 átomos de carbono ("C<sub>2-6</sub> alquila"). Exemplos de grupos C<sub>1-6</sub> alquila incluem metila (C<sub>1</sub>), etila (C<sub>2</sub>), propila (C<sub>3</sub>) (*por exemplo*, n-propila, isopropila), butila (C<sub>4</sub>) (*por exemplo*, n-butila, terc-butila, sec-butila, iso-butila), pentila (C<sub>5</sub>) (*por exemplo*, n-pentila, 3-pentanila, amila, neopentila, 3-metil-2-butanila, amila terciária), e hexila (C<sub>6</sub>) (*por exemplo*, n-hexila). Exemplos adicionais dos grupos alquila incluem n-heptila (C<sub>7</sub>), n-octila (C<sub>8</sub>), e similares. A menos que seja

especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo alquila é, de uma forma independente, não substituído (uma "alquila não substituída") ou substituída (uma "alquila substituída") com um ou mais substituintes (*por exemplo*, halogênio, tal como F). Em certas modalidades, o grupo alquila é uma C<sub>1-10</sub> alquila não substituída (tal como C<sub>1 a 6</sub> alquila não substituído, *por exemplo*, -CH<sub>3</sub>). Em certas modalidades, o grupo alquila é uma C<sub>1-10</sub> alquila substituída (tal como C<sub>1 a 6</sub> alquila substituída, *por exemplo*, -CF<sub>3</sub>).

[0027] "Alquenila" se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto de cadeia ramificada ou reta tendo a partir de 2 a 20 átomos de carbono, uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono, e nas ligações triplas ("C<sub>2-20</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 10 átomos de carbono ("C<sub>2-10</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 9 átomos de carbono ("C<sub>2-9</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 8 átomos de carbono ("C<sub>2-8</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 7 átomos de carbono ("C<sub>2-7</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 6 átomos de carbono ("C<sub>2-6</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 5 átomos de carbono ("C<sub>2-5</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 4 átomos de carbono ("C<sub>2-4</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 3 átomos de carbono ("C<sub>2-3</sub> alquenila"). Em algumas modalidades, um grupo alquenila tem 2 átomos de carbono ("C<sub>2</sub> alquenila"). As uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono podem ser internas (tal como em 2-butenila) ou terminais (tal como em 1-butenila). Exemplos dos grupos C<sub>2-4</sub> alquenila incluem etenila (C<sub>2</sub>), 1-propenila (C<sub>3</sub>), 2-propenila (C<sub>3</sub>), 1-butenila (C<sub>4</sub>), 2-butenila (C<sub>4</sub>), butadienila (C<sub>4</sub>), e similares. Exemplos dos grupos C<sub>2-6</sub> alquenila incluem os grupos C<sub>2-4</sub>

os alquenila acima mencionados bem como pentenila (C<sub>5</sub>), pentadienila (C<sub>5</sub>), hexenila (C<sub>6</sub>), e similares. Os exemplos adicionais de alquenila incluem heptenila (C<sub>7</sub>), octenila (C<sub>8</sub>), octatrienila (C<sub>8</sub>), e similares. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo alquenila é, de uma forma independente, de uma maneira opcional, substituído, isto é, não substituído (uma "alquenila não substituída") ou substituída (uma "alquenila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo alquenila é C<sub>2-10</sub> alquenila não substituída. Em certas modalidades, o grupo alquenila é C<sub>2-10</sub> alquenila substituída. Em um grupo alquenila, uma ligação dupla C=C para o qual a estereoquímica não é especificada (por exemplo, -CH=CHCH<sub>3</sub> ou ) pode ser uma ligação dupla (E)- ou (Z).

[0028] "Alquinila" se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto de cadeia ramificada ou reta tendo a partir de 2 a 20 átomos de carbono, uma ou mais ligações triplas de carbono - carbono, e, de uma maneira opcional, uma ou mais ligações duplas ("C<sub>2-20</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 10 átomos de carbono ("C<sub>2-10</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 9 átomos de carbono ("C<sub>2-9</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 8 átomos de carbono ("C<sub>2-8</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 7 átomos de carbono ("C<sub>2-7</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 6 átomos de carbono ("C<sub>2-6</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 5 átomos de carbono ("C<sub>2-5</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 4 átomos de carbono ("C<sub>2-4</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 3 átomos de carbono ("C<sub>2-3</sub> alquinila"). Em algumas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 átomos de carbono

("C<sub>2</sub> alquinila"). As uma ou mais ligações triplas de carbono - carbono podem ser internas (tal como em 2-butinila) ou terminais (tal como em 1-butinila). Exemplos de grupos C<sub>2-4</sub> alquinila incluem, sem nenhuma limitação, etinila (C<sub>2</sub>), 1-propinila (C<sub>3</sub>), 2-propinila (C<sub>3</sub>), 1-butinila (C<sub>4</sub>), 2-butinila (C<sub>4</sub>), e similares. Exemplos de grupos C<sub>2-6</sub> alquenila incluem os grupos C<sub>2-4</sub> alquinila acima mencionados bem como pentinila (C<sub>5</sub>), hexinila (C<sub>6</sub>), e similares. Os exemplos adicionais de alquinila incluem heptinila (C<sub>7</sub>), octinila (C<sub>8</sub>), e similares. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo alquinila é, de uma forma independente, de uma maneira opcional, substituído, *isto é*, não substituído (uma "alquinila não substituída") ou substituído (uma "alquinila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo alquinila é C<sub>2-10</sub> alquinila não substituída. Em certas modalidades, o grupo alquinila é C<sub>2-10</sub> alquinila substituída.

[0029] "Carbociclila" ou "carbocíclico" se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto cíclico não aromático tendo a partir de 3 a 10 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-10</sub> carbociclila") e zero heteroátomos em um sistema de anel não aromático. Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 8 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-8</sub> carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 6 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-6</sub> carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 3 a 6 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-6</sub> carbociclila"). Em algumas modalidades, um grupo carbociclila tem de 5 a 10 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>5-10</sub> carbociclila"). Os grupos exemplares C<sub>3-6</sub> carbociclila incluem, sem nenhuma limitação, ciclopropila (C<sub>3</sub>), ciclopropenila (C<sub>3</sub>), ciclobutila (C<sub>4</sub>), ciclobutenila (C<sub>4</sub>), ciclopentila (C<sub>5</sub>), ciclopentenila (C<sub>5</sub>), ciclohexila (C<sub>6</sub>), ciclohexenila (C<sub>6</sub>), ciclohexadienila (C<sub>6</sub>), e similares. Os grupos C<sub>3-8</sub> carbociclila exemplares incluem, sem nenhuma limitação, os grupos C<sub>3-6</sub> carbociclila acima mencionados bem como

cicloheptila (C<sub>7</sub>), cicloheptenila (C<sub>7</sub>), cicloheptadienila (C<sub>7</sub>), cicloheptatrienila (C<sub>7</sub>), ciclooctila (C<sub>8</sub>), ciclooctenila (C<sub>8</sub>), biciclo[2,2,1]heptanila (C<sub>7</sub>), biciclo[2,2,2]octanila (C<sub>8</sub>), e similares. Os grupos C<sub>3-10</sub> carbociclila exemplares incluem, sem nenhuma limitação, os grupos C<sub>3-8</sub> carbociclila acima mencionados bem como ciclononila (C<sub>9</sub>), ciclononenila (C<sub>9</sub>), ciclodecila (C<sub>10</sub>), ciclodecenila (C<sub>10</sub>), octahidro-1*H*-indenila (C<sub>9</sub>), decahidronaftalenila (C<sub>10</sub>), spiro[4,5]decanila (C<sub>10</sub>), e similares. Como os exemplos ilustrativos a seguir, em certas modalidades, o grupo carbociclila é tanto monocíclico ("carbociclila monocíclica") ou contém um sistema de anel em fusão, em ponte ou em forma espiral tal como um sistema bicíclico ("carbociclila bicíclica") e pode ser saturado ou pode ser parcialmente saturado. "Carbociclila" também inclui o sistema de anéis em que o anel carbocíclico, como definido acima, é fusado com um ou mais grupos arila ou heteroarila em que o ponto de conexão é no anel carbocíclico, e em tais exemplos, o número de carbonos continua um número designado de carbonos no sistema de anel carbocíclico. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo carbociclila é, de uma forma independente, de uma maneira opcional, substituído, *isto é*, não substituído (uma "carbociclila não substituída") ou substituído (uma "carbociclila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo carbociclila é C<sub>3-10</sub> carbociclila não substituída. Em certas modalidades, o grupo carbociclila é C<sub>3-10</sub> carbociclila substituída.

[0030] Em algumas modalidades, "carbociclila" é um grupo carbociclila monocíclico, saturado tendo a partir de 3 a 10 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-10</sub> cicloalquila"). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquila tem de 3 a 8 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-8</sub> cicloalquila"). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquila tem de 3 a 6 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>3-6</sub> cicloalquila"). Em algumas

modalidades, um grupo cicloalquila tem de 5 a 6 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>5-6</sub> cicloalquila"). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquila tem de 5 a 10 anéis dos átomos de carbono ("C<sub>5-10</sub> cicloalquila"). Exemplos de grupos C<sub>5-6</sub> cicloalquila incluem ciclopentila (C<sub>5</sub>) e ciclohexila (C<sub>6</sub>). Exemplos de grupos C<sub>3-6</sub> cicloalquila incluem os grupos C<sub>5-6</sub> cicloalquila acima mencionados bem como ciclopropila (C<sub>3</sub>) e ciclobutila (C<sub>4</sub>). Exemplos de grupos C<sub>3-8</sub> cicloalquila incluem os grupos C<sub>3-6</sub> cicloalquila acima mencionados bem como cicloheptila (C<sub>7</sub>) e ciclooctila (C<sub>8</sub>). A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo cicloalquila é, de uma forma independente, não substituído (uma "cicloalquila não substituída") ou substituído (uma "cicloalquila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo cicloalquila é C<sub>3-10</sub> cicloalquila não substituída. Em certas modalidades, o grupo cicloalquila é C<sub>3-10</sub> cicloalquila substituída.

[0031] "Heterocíclico" ou "heterocíclico" se refere a um radical de um sistema de anel não aromático de 3 a 10 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio, enxofre, boro, fósforo e silício ("heterociclila de 3 a 10 membros"). Em grupos heterocíclicos que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência vier a permitir. Um grupo heterocíclico pode ser monocíclico ("heterociclila monocíclica") ou um sistema de anel espiro, ligado em ponte ou espiro, tal como um sistema bicíclico ("heterociclila bicíclica"), e pode ser saturado ou pode ser parcialmente não saturado. Os sistemas de anel bicíclico heterocíclico podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heterociclila" também inclui os sistemas em anel em que o anel heterocíclico, como definido acima, é fundido com um ou

mais grupos carbocíclica em que o ponto de ligação está no anel carbocíclica ou heterocíclico, ou sistemas de anel em que o anel heterocíclico, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila ou heteroarila, em que o ponto de ligação está no anel heterocíclico e, em tais casos, o número de membros do anel continua a designar o número de membros do anel no sistema de anel heterocíclico. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de heterociclila está independentemente substituído, de forma opcional, isto é não substituído (uma "Heterociclila não substituída") ou substituído (uma "Heterociclila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heterociclila é heterociclila com 3 a 10 membros não substituído. Em certas modalidades, o grupo heterociclila é heterociclila com 3 a 10 membros.

[0032] Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático de 5 a 10 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio, enxofre, boro, fósforo e silício ("heterociclila de 5 a 10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático com 5 a 8 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heterociclila de 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático de 5 a 6 membros tendo os átomos de carbono do anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heterociclila de 5 a 6 membros"). Em algumas modalidades, a heterociclila com 5 a 6 membros tem 1 a 3 heteroátomos no anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas

modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros tem de 1 a 2 heteroátomos no anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros tem um heteroátomo no anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[0033] Os grupos heterociclila de 3 membros ilustrativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azirdinila, oxiranila, tiiranila. Os grupos heterociclila de 4 membros exemplares contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azetidínila, oxetanila e tietanila. Exemplos de grupos heterociclila com 5 membros contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, tetra-hidrofuranila, di-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, di-hidrotiofenila, pirrolidinila, di-hidropirrolila e pirrolil-2,5-diona. Exemplos de grupos heterociclila com 5 membros contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, dioxolanila, oxasenxofreanila, disenxofreanila e oxazolidin-2-ona. Os grupos heterociclila de 5 membros exemplares contendo três heteroátomos inclui, sem limitação, triazolinila, oxadiazolinila e tiadiazolinila. Os grupos heterociclila de 6 membros ilustrativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, piperidinila, tetra-hidropiranila, di-hidropiridinila e tianila. Exemplos de grupos heterociclila com 6 membros contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, piperazinila, morfolinila, ditianila e dioxanila. Os grupos heterociclila de 6 membros ilustrativos contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, triazinanila. Os grupos heterociclila de 7 membros ilustrativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azepanila, oxepanila e tiepanila. Os grupos heterociclila de 8 membros exemplares contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azocanila, oxecanila e tiocianila. Os grupos heterociclila de 5 membros exemplares fundidos a um anel C<sub>6</sub> arila (também referido na presente invenção como um anel heterocíclico 5,6-bicíclico) inclui, sem

limitação, indolinila, isoindolinila, di-hidrobenzofuranila, di-hidrobenzotienila, benzoxazolinonila e similares. Os grupos heterociclila de 6 membros exemplares fundidos a um anel arila (também referido na presente invenção como um anel heterocíclico 6,6-bicíclico) inclui, sem limitação, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila e similares.

[0034] "Arila" se refere a um radical de um sistema de anel aromático  $4n + 2$  monocíclico ou policíclico (por exemplo, bicíclico ou tricíclico) (por exemplo, tendo de 6, 10 ou 14 pi elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) tendo de 6 a 14 átomos de carbono do anel e zero heteroátomos fornecidos no sistema de anéis aromáticos ("C<sub>6-14</sub> arila"). Em algumas modalidades, um grupo arila tem seis átomos de carbono no anel ("C<sub>6</sub> arila"; por exemplo, fenila). Em algumas modalidades, um grupo arila tem dez átomos de carbono no anel ("C<sub>10</sub> arila"; por exemplo, naftila tal como 1-naftila e 2-naftila). Em algumas modalidades, um grupo arila tem catorze átomos de carbono no anel ("C<sub>14</sub> arila"; por exemplo, antracila). "Arila" também inclui os sistemas de anel em que o anel de arila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos carbociclila ou heterociclila em que o radical ou ponto de ligação está no anel arila e, em tais casos, o número de átomos de carbono continua para designar o número de átomos de carbono no sistema de anéis de arila. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo arila está, de uma forma independente ou de uma forma opcional substituído, isto é não substituído (uma "Arila não substituída") ou substituído (uma "Arila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo arila é C<sub>6-14</sub> arila não substituída. Em certas modalidades, o grupo arila é substituído por C<sub>6-14</sub> arila.

[0035] "Aralquila" é um subconjunto de alquila e arila e se refere a um grupo alquila substituído, de forma opcional, por meio de um grupo

arila substituído, de forma opcional. Em certas modalidades, a aralquila é benzila substituído, de forma opcional. Em certas modalidades, a aralquila é benzila. Em certas modalidades, a aralquila é fenetila substituída, de forma opcional. Em certas modalidades, a aralquila é fenetila.

[0036] "Heteroarila" se refere a um radical de um sistema de anel aromático monocíclico ou bicíclico  $4n + 2$  de 5 a 10 membros (por exemplo, tendo 6 ou 10 pi de elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel proporcionado no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de entre nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroarila de 5 a 10 membros"). Em grupos heteroarila que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência vier a permitir. Os sistemas de anéis de heteroarila bicíclicos podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heteroarila" inclui os sistemas de anel em que o anel heteroarila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos carbociclila ou heterociclila em que o ponto de ligação está no anel heteroarila e, em tais casos, o número de membros do anel continua a designar o anel heteroarila. O número de membros do anel no sistema de anéis é heteroarila. "Heteroarila" também inclui os sistemas de anel em que o anel heteroarila, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila em que o ponto de ligação está no anel arila ou heteroarila e, nesses casos, o número de membros do anel designa o número de membros do anel no sistema de anel fundido (arila/heteroarila). Os grupos heteroarila bicíclicos em que um anel não contém um heteroátomo (por exemplo, indolila, quinolinila, carbazolila e similares) o ponto de ligação pode estar em qualquer anel, isto é, ou o anel contendo um heteroátomo (por exemplo, 2-indolila) ou o anel que não

contém um heteroátomo (por exemplo, 5-indolila).

[0037] Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 10 membros tendo átomos de carbono do anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("5 a 10 membros heteroarila"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 8 membros tendo átomos de carbono do anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("Heteroarila com 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 6 membros tendo átomos de carbono do anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado, de forma independente, a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("Heteroarila de 5 a 6 membros "). Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros possui 1 a 3 heteroátomos no anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem de 1 a 2 heteroátomos no anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 heteroátomo no anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. A menos que seja especificado de uma outra maneira, cada exemplo de um grupo heteroarila está independentemente substituído, de forma opcional, isto é não substituído (uma "Heteroarila não substituída") ou substituído (uma "Heteroarila substituída") com um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroarila é heteroarila não substituída de 5 a 14 membros. Em certas modalidades, o grupo heteroarila é heteroarila

com 5 a 14 membros substituído.

[0038] Os grupos heteroarila de 5 membros exemplares contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, pirrolila, furanila e tiofenila. Os grupos heteroarila de 5 membros exemplares contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila e isotiazolila. Os grupos heteroarila de 5 membros exemplares contendo três heteroátomos inclui, sem limitação, triazolila, oxadiazolila e tiadiazolila. Os grupos heteroarila de 5 membros exemplares contendo quatro heteroátomos inclui, sem limitação, tetrazolila. Os grupos heteroarila de 6 membros exemplares contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, piridinila. Os grupos heteroarila de 6 membros exemplares contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, piridazinila, pirimidinila e pirazinila. Os grupos heteroarila de 6 membros exemplares contendo três ou quatro heteroátomos inclui, sem limitação, triazinila e tetrazinila, respectivamente. Os grupos heteroarila de 7 membros ilustrativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azepinila, oxepinila e tiepinila. Exemplos de grupos heteroarila 5,6-bicíclico inclui, sem limitação, indolila, isoindolila, indazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, isobenzotiofenila, benzofuranila, benzoisofuranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzotiadiazolila, indolizinila e purinila. Exemplos de grupos heteroarila 6,6-bicíclico inclui, sem limitação, naftiridinila, pteridinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinoxalinila, ftalazinila e quinazolinila.

[0039] "Heteroaralquila" é um subconjunto de alquila e heteroarila e se refere a um grupo alquila substituído, de forma opcional, substituído por meio de um grupo heteroarila substituído, de forma opcional.

[0040] "Não saturado" ou "parcialmente não saturado" se refere a

um grupo que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. Um sistema de anel "parcialmente não saturado" é também pretendido para englobar os anéis tendo múltiplos locais de não saturação, mas não pretende incluir os grupos aromáticos (por exemplo, grupos arila ou heteroarila). Da mesma forma, "saturado" se refere a um grupo que não contém uma ligação dupla ou tripla, isto é, contém todas as ligações simples.

[0041] Os grupos alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocíclico, arila e heteroarila, que são grupos ponte em ponte bivalentes, são ainda referidos usando o sufixo -eno, por exemplo, alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, carbociclilenos, heterociclilenos, arilenos e heteroarilenos.

[0042] Um átomo, unidade ou grupo descrito na presente invenção pode ser não substituído ou substituído, como a valência vier a permitir, a menos que seja expressamente fornecido de uma outra forma. O termo "substituído, de forma opcional," se refere a substituído ou não substituído.

[0043] Um grupo é substituído, de forma opcional, a menos que seja expressamente indicado de uma outra forma. O termo "substituído, de forma opcional," se refere a ser substituído ou não substituído. Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila e heteroarila são substituídos, de forma opcional, (por exemplo, alquila "substituída" ou "não substituída", alquenila "substituída" ou "não substituída", alquinila "substituída" ou "não substituída", carbociclila "substituída" ou "não substituída", heterociclila "substituída" ou "não substituída", arila "substituída" ou "não substituída" ou grupo heteroarila "substituído" ou "não substituído"). Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que pelo menos um hidrogênio presente em um grupo (por exemplo, um átomo de carbono ou

nitrogênio) é substituído por meio de um substituinte permissível, por exemplo, um substituinte que após a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, um composto que não sofra espontaneamente a transformação tal como por rearranjo, ciclização, eliminação ou outra reação. A menos que seja indicado de uma outra maneira, um grupo "substituído" tem um substituinte em uma ou mais posições substituíveis do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura é substituída, o substituinte é o mesmo ou diferente em cada posição. O termo "substituído" é contemplado para incluir a substituição com todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos, qualquer um dos substituintes descritos na presente invenção que resulta na formação de um composto estável. A presente descrição contempla todas e quaisquer combinações para chegar a um composto estável. Para fins desta descrição, heteroátomos tais como nitrogênio podem ter substituintes hidrogênio e/ou qualquer substituinte adequado como descrito na presente invenção que satisfaçam as valências dos heteroátomos e resultem na formação de uma porção estável. Em certas modalidades, o substituinte é um substituinte do átomo de carbono. Em certas modalidades, o substituinte é um substituinte de átomo de nitrogênio. Em certas modalidades, o substituinte é um substituinte do átomo de oxigênio. Em certas modalidades, o substituinte é um substituinte de átomo de enxofre.

[0044] Os substituintes de átomo de carbono exemplares inclui, mas não estão limitados a halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,

$-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$   
 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ ,  
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ ,  
 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ ,  
 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ ,  $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ ,  
 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ ,  $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ ,  $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ ,  
 $\text{C}_{1-10}$  alquila,  $\text{C}_{1-10}$  perhaloalquila,  $\text{C}_{2-10}$  alquenila,  $\text{C}_{2-10}$  alquinila,  $\text{C}_{3-10}$  carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros,  $\text{C}_{6-14}$  arila, e heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$ ; em que  $\text{X}^-$  é um contra-íon;

[0045] ou dois hidrogênios geminais em um átomo de carbono são substituídos com o grupo  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NR}^{\text{bb}}$ , ou  $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ ;

[0046] cada exemplo de  $\text{R}^{\text{aa}}$  é, de uma forma independente, selecionado a partir de  $\text{C}_{1-10}$  alquila,  $\text{C}_{1-10}$  perhaloalquila,  $\text{C}_{2-10}$  alquenila,  $\text{C}_{2-10}$  alquinila,  $\text{C}_{3-10}$  carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros,  $\text{C}_{6-14}$  arila, e heterociclila de 5 a 14 membros, ou dois  $\text{R}^{\text{aa}}$  grupos são colocados juntos com a finalidade de formar um anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou um anel de heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$ ;

[0047] cada exemplo de  $\text{R}^{\text{bb}}$  é, de uma forma independente, selecionado a partir de hidrogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  
 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-10}$   
 alquila,  $\text{C}_{1-10}$  perhaloalquila,  $\text{C}_{2-10}$  alquenila,  $\text{C}_{2-10}$  alquinila,  $\text{C}_{3-10}$   
 carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros,  $\text{C}_{6-14}$  arila, e heterociclila  
 de 5 a 14 membros, ou dois grupos  $\text{R}^{\text{bb}}$  são colocados juntos com a  
 finalidade de formar um anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou um  
 anel de heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila,  
 alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de  
 uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  
 $\text{R}^{\text{dd}}$ ; em que  $\text{X}^-$  é um contra-íon;

[0048] cada exemplo de  $\text{R}^{\text{cc}}$  é, de uma forma independente,  
 selecionado a partir de hidrogênio,  $\text{C}_{1-10}$  alquila,  $\text{C}_{1-10}$  perhaloalquila,  
 $\text{C}_{2-10}$  alquenila,  $\text{C}_{2-10}$  alquinila,  $\text{C}_{3-10}$  carbociclila, heterociclila de 3 a 14  
 membros,  $\text{C}_{6-14}$  arila, e heterociclila de 5 a 14 membros, ou dois  $\text{R}^{\text{cc}}$   
 grupos são colocados juntos com a finalidade de formar um anel de  
 heterociclila de 3 a 14 membros ou um anel de heterociclila de 5 a 14  
 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila,  
 heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente,  
 substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$ ;

[0049] cada exemplo de  $\text{R}^{\text{dd}}$  é, de uma forma independente,  
 selecionado a partir de halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  
 $-\text{OH}$ ,

$-\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ ,  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{C}$   
 $(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{OC}$   
 $(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{SO}_2$   
 $\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}$   
 $(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})$

$(R^{ee})_2$ ,  $-OP(=O)(R^{ee})_2$ ,  $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  perhaloalquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{2-6}$  alquinila,  $C_{3-10}$  carbociclila, anel de heterociclila de 3 a 10 membros,  $C_{6-10}$  arila, anel de heterociclila de 5 a 10 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos  $R^{gg}$ , ou dois substituintes geminais  $R^{dd}$  podem ser colocados juntos com a finalidade de formar  $=O$  ou  $=S$ ; em que  $X^-$  é um contra-íon;

[0050] cada exemplo de  $R^{ee}$  é, de uma forma independente, selecionado a partir de  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  perhaloalquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{2-6}$  alquinila,  $C_{3-10}$  carbociclila,  $C_{6-10}$  arila, anel de heterociclila de 3 a 10 membros, e anel de heterociclila de 3 a 10 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $R^{gg}$ ;

[0051] cada exemplo de  $R^{ff}$  é, de uma forma independente, selecionado a partir de hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  perhaloalquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{2-6}$  alquinila,  $C_{3-10}$  carbociclila, anel de heterociclila de 3 a 10 membros,  $C_{6-10}$  arila e anel de heterociclila de 5 a 10 membros, ou dois grupos  $R^{ff}$  são colocados juntos com a finalidade de formar um anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou um anel de heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $R^{gg}$ ; e

[0052] cada exemplo de  $R^{gg}$  é, de uma forma independente, halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OH$ ,  $-OC_{1-6}$  alquila,  $-ON(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-N(C_{1-6} \text{ alquila})_3^+X^-$ ,  $-NH(C_{1-6} \text{ alquila})_2^+X^-$ ,  $-NH_2(C_{1-6} \text{ alquila})^+X^-$ ,  $-NH_3^+X^-$ ,  $-N(OC_{1-6} \text{ alquila})(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-N(OH)(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-NH(OH)$ ,  $-SH$ ,  $-SC_{1-6}$  alquila,  $-SS(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-C(=O)(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-OC(=O)(C_{1-6}$

6 alquila),  $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SOC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6} \text{ perhaloalquila}$ ,  $\text{C}_{2-6} \text{ alquenila}$ ,  $\text{C}_{2-6} \text{ alquinila}$ ,  $\text{C}_{3-10} \text{ carbociclila}$ ,  $\text{C}_{6-10} \text{ arila}$ , anel de heterociclila de 3 a 10 membros, anel de heterociclila de 5 a 10 membros; ou dois substituintes geminais  $\text{R}^{99}$  podem ser colocados juntos com a finalidade de formar  $=\text{O}$  ou  $=\text{S}$ ; em que  $\text{X}^-$  é um contra-íon.

[0053] cada exemplo de  $\text{R}^{99}$  é, de uma forma independente, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{ON}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NH}(\text{OH})$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SS}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SOC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $\text{C}_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6} \text{ perhaloalquila}$ ,  $\text{C}_{2-6} \text{ alquenila}$ ,  $\text{C}_{2-6} \text{ alquinila}$ ,  $\text{C}_{3-10} \text{ carbociclila}$ ,  $\text{C}_{6-10} \text{ arila}$ , anel de heterociclila de 3 a 10 membros, anel de heterociclila de 5 a 10 membros; ou dois substituintes geminais  $\text{R}^{99}$  podem ser colocados juntos com a finalidade de formar  $=\text{O}$  ou  $=\text{S}$ ; em que  $\text{X}^-$  é um contra-íon.

$C(=NH)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-OC(NH)NH_2$ ,  $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NH\text{SO}_2(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-SO_2N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2C_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-SO_2OC_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-OSO_2C_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-SOC_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-Si(C_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-OSi(C_{1-6} \text{ alquila})_3$ ,  $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $C(=S)NH(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $C(=S)NH_2$ ,  $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ alquila})$ ,  $-C(=S)SC_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-SC(=S)SC_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-P(=O)(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ alquila})_2$ ,  $C_{1-6} \text{ alquila}$ ,  $C_{1-6} \text{ perhaloalquila}$ ,  $C_{2-6} \text{ alquenila}$ ,  $C_{2-6} \text{ alquinila}$ ,  $C_{3-10} \text{ carbociclila}$ ,  $C_{6-10} \text{ arila}$ , anel de heterociclila de 3 a 10 membros, anel de heterociclila de 5 a 10 membros; ou dois substituintes geminais  $R^{99}$  podem ser colocados juntos com a finalidade de formar  $=O$  ou  $=S$ ; em que  $X^-$  é um contra-íon.

[0054] Um "contra-íon" ou "contra-íon aniônico" é um grupo carregado de forma negativa associado com um grupo carregado de forma positiva com a finalidade de manter uma neutralidade eletrônica. Um contra-íon negativo pode ser monovalente (isto é, incluindo uma carga negativa formal). Um contra-íon aniônico pode ser também multivalente (isto é, incluindo mais do que uma carga negativa formal), tal como bivalente ou trivalente. Os contra-íons exemplares incluem os íons de haleto (*por exemplo*,  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ),  $NO_3^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $OH^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $HSO_4^-$ , íons de sulfonato (*por exemplo*, metanossulfonato, trifluorometanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 10-camfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfônico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, e similares), íons de carboxilato (*por exemplo*, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartarato, glicolato, gluconato e similares),  $BF_4^-$ ,  $PF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $AsF_6^-$ ,  $SbF_6^-$ ,  $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ ,  $BPh_4^-$ ,  $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ , e um ânion de carborano (*por exemplo*,  $CB_{11}H_{12}^-$  ou

( $\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6$ )<sup>-</sup>). Os contra-íons exemplares os quais pode ser multivalentes incluem  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ , ânions de carboxilato (por exemplo, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato e similares), e carboranos.

[0055] "Halo" ou "halogênio" se refere a flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), ou iodo (iodo, -I).

[0056] "Acila" se refere a uma porção selecionado a partir do grupo que consiste em  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ , ou  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ , em que  $\text{R}^{\text{aa}}$  e  $\text{R}^{\text{bb}}$  são como definidos na presente invenção.

[0057] Os átomos de nitrogênio podem ser substituídos ou não substituídos à medida que a valência permitir, e inclui os átomos de nitrogênio primário, secundário, terciário e quaternário. Os substituintes de átomo de nitrogênio exemplares incluem, mas não são limitados a, hidrogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-10}$  alquila,  $\text{C}_{1-10}$  perhaloalquila,  $\text{C}_{2-10}$  alquenila,  $\text{C}_{2-10}$  alquinila,  $\text{C}_{3-10}$  carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros,  $\text{C}_{6-14}$  arila, e heterociclila de 5 a 14 membros, ou dois grupos  $\text{R}^{\text{cc}}$  anexados a um átomo de nitrogênio são colocados juntos com a finalidade de formar um anel de heterociclila de 3 a 14 membros ou um anel de heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$ , e em que  $\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{cc}}$ , e

R<sup>dd</sup> são como definidos acima.

[0058] Em certas modalidades, o substituinte presente em um átomo de nitrogênio é um grupo de proteção de nitrogênio (também referido como um grupo de proteção amina). O grupo de proteção de nitrogênios inclui, mas não são limitados a, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, C<sub>1-10</sub> alquila (por exemplo, arquila, heteroarquila), C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>3-10</sub> carbociclila, heterociclila de 3 a 14 membros, C<sub>6-14</sub> arila, e grupos heterociclila de 5 a 14 membros, em que cada alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, arquila, arila, e heteroarila é, de uma forma independente, substituída com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos R<sup>dd</sup>, e em que R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> e R<sup>dd</sup> são como definidos na presente invenção. O grupo de proteção de nitrogênios são bem conhecidos na técnica e inclui aqueles descritos em detalhes em *Protecting Groups in Organic Síntese* T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporado na presente invenção por meio de referência.

[0059] Por exemplo, grupos de proteção de nitrogênio, tais como grupos amida (por exemplo, -C(=O)R<sup>aa</sup>) inclui, mas não estão limitados a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado N-benzoilfenilalanila, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N-ditiobenziloxiacilamino) acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenóxi) propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenóxi) propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinaamida, N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida e o-(benzoiloximetil)benzamida.

[0060] Os grupos de proteção de nitrogênio tais como grupos

carbamato (por exemplo, -C(=O) ORaa) inclui, mas não estão limitados a, carbamato de metila, etilcarbamato, 9-fluorenilmetilcarbamato (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetila. carbamato, carbamato de 9-(2,7-dibromo) fluorenilmetila, carbamato de 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10, 10-tetrahidrotioxantil)]metila (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacila (Fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetila (Teoc), carbamato de 2-feniletila (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletila (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etila (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletila (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- e 4'-piridil)etila (Pioc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido) etila, carbamato de t-butila (BOC ou Boc), carbamato de 1-adamantila (Adoc), carbamato de vinila (Voc), carbamato de alila (Alloc), carbamato de 1-isopropilalila (Ipaoc), carbamato de cinamila (Coc), carbamato de 4-nitrocinamila (Noc), carbamato de 8-quinolila, carbamato de N-hidroxi-piperidinila, carbamato de alquilditio, carbamato de benzila (Cbz), carbamato de p-metoxibenzila (Moz), carbamato de p-nitrobenzila, carbamato de p-bromobenzila, carbamato de p-clorobenzila, carbamato de 2,4-diclorobenzila, carbamato de 4-Metilsulfinilbenzila (Msz), carbamato de 9-antrilmetila, carbamato de difenilmetila, carbamato de 2-metiltioetila, carbamato de 2-metilsulfeniletila, carbamato de 2-(p-toluenossulfenil)etila, carbamato de [2-(1,3-ditianila)]metila (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenila (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenila (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetila (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropila (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila, carbamato de m-cloro-p-aciloxibenzila, carbamato de p-(di-hidroxiboril)benzila, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetila (Tcroc), carbamato de m-nitrofenila, carbamato de

3,5-dimetoxibenzila, carbamato de o-nitrobenzila, carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila, carbamato de fenil(o-nitrofenil) metila, carbamato de t-amila, tiocarbamato de S-benzila, carbamato de p-cianobenzila, carbamato de ciclobutila, carbamato de ciclo-hexila, carbamato de ciclopentila, carbamato de ciclopropilmetila, carbamato de p-decilo-xibenzila, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinila, carbamato de o-N,N-dimetilcarboxamido)benzila, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propila, carbamato de 1,1-dimetilpropinila, carbamato de di(2-piridil)metila, carbamato de 2-furanilmetila, carbamato de 2 -iodoetila, carbamato de isoborila, carbamato de isobutila, carbamato de isonicotinila, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)benzila, carbamato de 1-metilciclobutila, carbamato de 1-metilciclohexila, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetila, carbamato de 1-metil-1-(3,5- dimetoxifenil) etila, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etila, carbamato de 1-metil-1-feniletila, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etila, carbamato de fenila, carbamato de p-(fenilazo)benzila, carbamato de 2,4,6-tri-butilfenila, carbamato de 4-(trimetil amônio )benzila e carbamato de 2,4,6-trimetilbenzila.

[0061] Grupos de proteção de nitrogênio, tais como grupos sulfonamida (por exemplo,  $-S(=O)_2R^{aa}$ ) inclui, mas não estão limitados a, p-toluenossulfonamida (Ts), benzenossulfonamida, 2,3,6,-trimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenossulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenossulfonamida (Mte), 4-metoxibenzenossulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenossulfonamida (Mts), 2,6-dimetóxi-4-metilbenzenossulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanossulfonamida (Ms),  $\beta$ -trimetilsililetanossulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4,8-dimetoxinaftilmetil)benzenossulfonamida (DNMBS), benzilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida

e fenacilsulfonamida.

[0062] Outros grupos de proteção de nitrogênio inclui, mas não estão limitados a, derivado de fenotiazinil-(10)-acila, derivado de N'-p-toluenossulfenilaminoacila, derivado de N'-fenilaminotioacila, derivado de N-benzoilfenilalanila, derivado de N-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, Aduto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclo-pentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituído, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituído, 3,5-dinitro-4-piridona 1-substituído, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etóxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolino-3-il)amina, sais de amônio quaternário, N-benzilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, N-ferrocenilmetilamino (Fcm), N-2-picolilamino N-óxido, N-1,1-dimetil-iltiometilenoamina, N-benzilideneamina, N-p-metoxibenzilideneamina, N-difenilmetilenoamina, N-[(2-piridil)mesitil]metilenoamina, N-(N,N-dimetilaminometileno) amina, N,N-isopropilidenodiamina, N-p-nitrobenzilidenoamina, N-salicilideneamina, N-5-clorosalicilideneamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, N-ciclohexilideneamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado do ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcromo- ou tungstênio) acil] amina, N-cobre quelato, N-zinco quelato, N-nitroamina, N-nitrosoamina, amina N-óxido, difenilfosfinamida (Dpp), dimetilfosfosfinamida (Mpt), difeniltioposfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquila, fosforamidato de dibenzila, difenila fosforamidato, benzenossulfenamida, o-nitrobenzenossulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobenzenossulfenamida, pentaclorobenzenossulfenamida, 2-nitro-4-metoxibenzenossulfenamida, trifenilmetilsulfenamida e 3-

nitropiridinossulfenamida (Npis).

[0063] Os substituintes de átomo de oxigênio exemplares inclui, mas não estão limitados a  $-R^{aa}$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3 + X^-$ ,  $-P(OR^{cc})_2$ ,  $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)(OR^{cc})_2$  e  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ , em que  $X^-$ ,  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  e  $R^{cc}$  são como definidos na presente invenção. Em certas modalidades, o substituinte de átomo de oxigênio presente em um átomo de oxigênio é um grupo de proteção de oxigênio (também referido como um grupo de proteção de hidroxila). Os grupos de proteção de oxigênio são bem conhecidos na técnica e inclui os descritos em pormenores em *Protecting Groups in Organic Síntese* T. W. Greene e P.G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999, incorporados na presente invenção como referência. Os grupos de proteção de oxigênio exemplares inclui, mas não estão limitados a, metila, t-butiloxicarbonila (BOC ou Boc), metoximetila (MOM), metiltiometila (MTM), t-butiltiometila, (fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM), benziloximetila (BOM), p-metoxibenziloximetila (PMBM), (4-metoxifenóxi) metila (p-AOM), guaiacolmetila (GUM), t-butoximetila, 4-penteniloximetila (POM), siloximetila, 2-metoxietoximetila (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetila, bis(2-cloroetóxi)metila, 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEMOR), tetra-hidropiranila (THP), 3-bromotetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, 1-metoxiciclo-hexila, 4-metoxitetra-hidropiranila (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranila, 4-metoxitetrahidrotiopiranila, S-dióxido,1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidina-4-ila (CTMP), 1,4-dioxan-2-ila, tetrahidrofuranila, tetrahidrotiofuranila, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octa-hidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ila, 1-etoxietila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 1-metil-1-metoxietila, 1-metil-1-benziloxietila, 1-metil-1-benzilóxi-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsililetila, 2-(fenilselenil)etila, t-butila, alila, p-

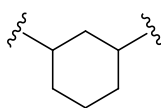
clorofenila, p-metoxifenila, 2,4-dinitrofenila, benzila (Bn), p-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, p-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, p-cianobenzila, p-fenilbenzila, 2-picolila, 4-picolila, 3-metil-2-picolila N-óxido, difenilmetila, p,p-dinitrobenzidrida, 5-dibenzossuberila, trifenilmetila,  $\alpha$ -naftildifenilmetila, p-metoxifenil-difenilmetila, di(p-metoxifenil)fenilmetila, tri(p-metoxifenil)metila, 4-(4-bromofenaciloxifenila) difenilmetila, 4,4',4'-tris (4,5-dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4''-tris(levinoiloxifenil)metila, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metila, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4''-dimetoxifenil)metila, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1-pirenilmetila, 9-antrila, 9-(9-fenil)xantenila, 9-(9-fenil-10-oxo)antrila, 1,3-benzodisenzofrean-2-ila, benzisotiazolil-S, S-dióxido trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetilhexilsilila, t-butildimetilsilila (TBDMS), t-butildifenilsilila (TBDPS), tribenzilsilila, tri-p-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila (DPMS), t-butilmetoxifenilsilila (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinado), 4,4-(etilenoditio)pentanoato(levulinoydithioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), metilcarbonato de alquila, carbonato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), carbonato de alquil etila, carbonato de alquil 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etila (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfenil)etila (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfônio) etila (Peoc), carbonato de isobutil alquila, carbonato de alquil vinil alquil alila, carbonato de alquil p-nitrofenila, carbonato de alquil benzila, carbonato de alquil p-metoxibenzila, carbonato de 3,4-dimetoxibenzil de alquila, carbonato de o-nitrobenzila, carbonato de alquil-p-nitrobenzila, tiocarbonato de alquil S-benzila, carbonato de 4-

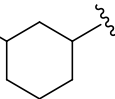
etóxi-1-naftila, ditiocarbonato de metila, 2-iodobenzoato, 4-azido-butirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenossulfonato, 2-(metiltiometóxi)etila, 4-(metiltiometóxi) butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxiacil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, alquila N,N,N,N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbamato de alquila, borato, dimetilfosfinotioila, 2,4-dinitrofenilsulfonato de alquila, sulfato, metanossulfonato (mesilato), benzilsulfonato e tosilato (Ts).

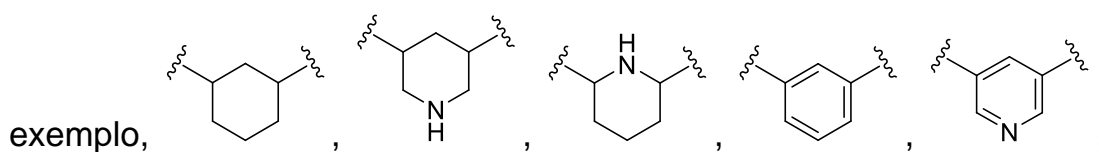
[0064] Os substituintes de átomo de enxofre exemplares inclui, mas não estão limitados a  $-R^{aa}$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(OR^{cc})_2$ ,  $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)(OR^{cc})_2$ , e  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ , em que  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$ , e  $R^{cc}$  são como definidos na presente invenção.

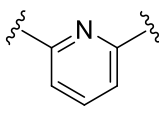
[0065] Uma "cadeia de hidrocarboneto" se refere a um grupo substituído ou não substituído bivalente alquila, alquenila ou alquinila. A cadeia de hidrocarboneto inclui (1) um ou mais cadeias de átomos de carbono imediatamente entre os dois radicais da cadeia de hidrocarboneto; (2), de uma maneira opcional, um ou mais átomos de hidrogênio na (s) cadeia (s) de átomos de carbono; e (3), de uma maneira opcional, um ou mais substituintes ("substituintes de nenhuma cadeia" os quais não são hidrogênio) na cadeia (s) de átomos de carbono. A cadeia de átomos de carbono consiste em átomos de carbono consecutivamente conectados ("cadeia átomos" ou "unidades de carbono") e não inclui átomos de hidrogênio ou heteroátomos. Entretanto, uma cadeia não substituinte de uma cadeia de hidrocarboneto pode incluir qualquer um dos átomos, incluindo os átomos de hidrogênio, átomos de carbono, e heteroátomos. Por

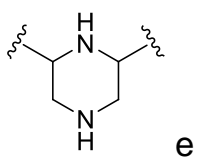
exemplo, cadeia de hidrocarboneto  $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$  inclui um átomo da cadeia  $C^A$ , um átomo de hidrogênio em  $C^A$ , e uma cadeia não substituinte  $-(C^B H_2 C^C H_3)$ . O termo "cadeia de hidrocarboneto  $C_x$ " em que  $x$  é um número inteiro positivo, se refere a uma cadeia de hidrocarboneto que inclui o número  $x$  de átomo (s) da cadeia entre os dois radicais da cadeia de hidrocarboneto. Se existir mais do que um valor possível de  $x$ , o valor menor possível de  $x$  é usado para a definição da cadeia de hidrocarboneto. Por exemplo,  $-CH(C_2H_5)-$  é

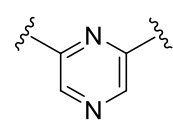


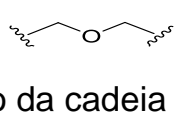
uma cadeia de hidrocarboneto  $C_1$ , e  é uma cadeia de hidrocarboneto  $C_3$ . Quando a proporção de valores é usada, o significado da proporção é como descrito na presente invenção. Por exemplo, uma cadeia de hidrocarboneto  $C_{3-10}$  se refere a uma cadeia de hidrocarboneto onde o número de cadeia átomos da cadeia de átomos de carbono mais curta imediatamente entre os dois radicais da cadeia de hidrocarboneto é 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. A cadeia de hidrocarboneto pode ser saturada (*por exemplo*,  $-(CH_2)_4-$ ). A cadeia de hidrocarboneto pode ser também não saturada e inclui uma ou mais ligações  $C=C$  e/ou  $C\equiv C$  de qualquer uma da cadeia de hidrocarboneto. Por exemplo,  $-CH=CH-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ , e  $-C\equiv C-CH=CH-$  são todos os exemplos de uma cadeia de hidrocarboneto não substituída e não saturada. Em certas modalidades, a cadeia de hidrocarboneto é não substituída (*por exemplo*,  $-C\equiv C-$  ou  $-(CH_2)_4-$ ). Em certas modalidades, a cadeia de hidrocarboneto é substituída (*por exemplo*,  $-CH(C_2H_5)-$  e  $-CF_2-$ ). Qualquer um dos dois substituintes na cadeia de hidrocarboneto pode ser colocados juntos com a finalidade de formar um anel de carbociclila, de uma maneira opcional, substituída, heterociclila de uma maneira opcional, substituída, arila de uma maneira opcional, substituída, ou, heteroarila de uma maneira opcional, substituída. Por



e  são todos os exemplos de uma cadeia de

hidrocarboneto. Em contraste, em certas modalidades,  e

, não estão dentro do escopo das cadeias de

hidrocarbonetos descritas na presente invenção. Quando um átomo da cadeia de uma cadeia de hidrocarbonetos  $C_x$  é substituído por um heteroátomo, o grupo resultante é referido como uma cadeia de hidrocarbonetos  $C_x$  em que um átomo da cadeia é substituído por um heteroátomo, em oposição a uma cadeia de hidrocarbonetos  $C_{x-1}$ . Por exemplo,  é uma cadeia de hidrocarboneto em  $C_3$  em que um átomo da cadeia é substituído por um átomo de oxigênio.

[0066] O termo "grupo de saída" é dado o seu significado comum na técnica da química orgânica sintética e se refere a um átomo ou a um grupo capaz de ser deslocado por meio de um nucleófilo. Vide, por exemplo, Smith, *March Advanced Organic Chemistry*, 6<sup>a</sup> ed. (501 a 502). Exemplos de grupos de saída adequados inclui, mas não estão limitados a, halogênio (tal como F, Cl, Br ou I (iodo)), alcóxicarbonilóxi, arilóxicarbonilóxi, alcanossulfenilóxi, sãoossulfenilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, acetóxi), arilcarbonilóxi, arilóxi, metóxi, N,O-dimetil-hidroamilino, píxila e haloformatos. Em alguns casos, o grupo de saída é um grupo hidroxila substituído ativado (por exemplo,  $-OC(=O)SR^{aa}$ ,  $-OC(=O)R^{aa}$ ,  $-OCO_2R^{aa}$ ,  $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-OS(=O)R^{aa}$ ,  $-OSO_2R^{aa}$ ,  $-OP(R^{cc})_2$ ,  $-OP(R^{cc})_3$ ,  $-OP(=O)_2R^{aa}$ ,  $-OP(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ ,  $-$

$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ , e  $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ , em que  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$ , e  $R^{cc}$ , são como definidos na presente invenção). Em alguns casos, o grupo de saída é um éster de ácido sulfônico, como toluenossulfonato (tosilato,  $-OTs$ ), metanossulfonato (mesilato,  $-OMs$ ), p-bromobenzenossulfeniloxi (brosilato,  $-OBs$ ),  $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$  (nonaflato,  $-ONf$ ) ou trifluorometanossulfonato (triflato,  $-OTf$ ). Em alguns casos, o grupo de saída é um brosilato, tal como p-bromobenzenossulfenilóxi. Em alguns casos, o grupo de saída é um nosilato, tal como 2-nitrobenzenossulfenilóxi. Em algumas modalidades, o grupo de saída é um grupo contendo sulfonato. Em algumas modalidades, o grupo de saída é um grupo tosilato. O grupo de saída pode também ser um óxido de fosfina (por exemplo, formado durante uma reação de Mitsunobu) ou um grupo de saída interno tal como um epóxido ou sulfato cíclico. Outros exemplos não limitativos de grupos elimináveis são a água, amônia, álcoois, porções de éter, grupos tioéter, haletos de zinco, grupos magnésio, sais de diazônio e partes de cobre.

[0067] O termo "sal farmacologicamente aceitável" se refere àqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares. e são proporcionais a uma relação benefício/risco razoável. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, Berge *et al.* descrevem os sais farmacologicamente aceitáveis em detalhe em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1 a 19, incorporados na presente invenção por meio de referência. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos na presente invenção incluem os derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos farmacologicamente aceitáveis são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido

clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos conhecidos na técnica, tais como troca iônica. Outros sais farmacologicamente aceitáveis incluem adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glicoseptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurila sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinado, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato de sais e similares. Os sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, amônio e  $N^+(C_{1 \text{ a } 4} \text{alquila})_4^-$ . Os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares. Outros sais farmacologicamente aceitáveis incluem, quando apropriado, os cátions não tóxicos de amônio, amônio quaternário e amina formados usando os contra-íons tais como halogeneto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

[0068] O termo "solvato" se refere a formas do composto que estão associadas a um solvente, usualmente por meio de uma reação de solvólise. Esta associação física pode incluir as ligações de hidrogênio. Os solventes convencionais incluem a água, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter de dietila e similares. Os compostos descritos na presente invenção podem ser preparados, por

exemplo, na forma cristalina, e podem ser solvatados. Os solvatos adequados incluem os solvatos farmacologicamente aceitáveis e incluem ainda os solvatos estequiométricos e solvatos não estequiométricos. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina de um sólido cristalino. "Solvato" engloba os solvatos de fase de solução e isoláveis. Os solvatos representativos incluem os hidratos, etanolatos e metanolatos.

[0069] O termo "hidrato" se refere a um composto que está associado com a água. Tipicamente, o número de moléculas de água contidas em um hidrato de um composto está em uma razão definida em relação ao número de moléculas do composto no hidrato. Portanto, um hidrato de um composto pode ser representado, por exemplo, por meio da fórmula geral  $RxH_2O$ , em que R é o composto, e x é um número maior que 0. Um determinado composto pode formar mais de um tipo de hidrato, incluindo, por exemplo, monohidratos (x é 1), hidratos menores (x é um número maior que 0 e menor que 1, por exemplo, hemihidratos ( $R,0,5 H_2O$ )) e polihidratos (x é um número maior que 1, por exemplo, diidratos ( $R,2H_2O$ ) e hexa-hidratos ( $R,6H_2O$ )).

[0070] O termo "tautômero" ou "tautomérico" se refere a dois ou mais compostos interconvertíveis resultantes de pelo menos uma migração formal de um átomo de hidrogênio e pelo menos uma mudança na valência (por exemplo, uma ligação simples para uma ligação dupla, uma tripla ligação a uma ligação simples, ou vice-versa). A proporção exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. As tautomerizações (isto é, a reação que proporciona um par tautomérico) podem ser catalisadas por meio do ácido ou por meio da base. As tautomerizações exemplificativas incluem as tautomerizações ceto-a-enol, amida-a-

imida, lactama-para-latim, enamina-para-imina e enamina-para (uma enamina diferente).

[0071] É também para ser entendido que os compostos que têm a mesma fórmula molecular mas diferem na natureza ou sequência de ligação dos seus átomos ou a disposição dos seus átomos no espaço são denominados "isômeros". Os isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros".

[0072] Os estereoisômeros que não são imagens de espelho um do outro são denominados "diastereômeros" e os que são imagens de espelho não sobrepostos uns dos outros são denominados "enantiômeros". Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, ele é ligado a quatro grupos diferentes, e um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado por meio da configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito por meio das regras de sequenciamento R e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira pela qual a molécula gira o plano de luz polarizada e designada como dextrógiratório ou levógiratório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como um enantiômero individual ou como uma mistura dos mesmos. Uma mistura contendo as proporções iguais dos enantiômeros é chamada de "mistura racêmica".

[0073] O termo "polimorfos" se refere a uma forma cristalina de um composto (ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo) em um arranjo de embalagem de cristal particular. Todos os polimorfos têm a mesma composição elementar. Diferentes formas cristalinas geralmente têm diferentes padrões de difração de raios-X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, formato de cristal, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. O solvente de recristalização, taxa de cristalização, temperatura de armazenamento e outros fatores podem fazer com que uma forma cristalina domine.

Vários polimorfos de um composto podem ser preparados por meio da cristalização sob diferentes condições.

[0074] O termo "pró-fármacos" se refere a compostos que têm grupos cliváveis e se tornam por meio da solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos descritos na presente invenção, os quais são farmacologicamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, mas não estão limitados a derivados de éster de colina e similares, ésteres de N-alquilmorfina e similares. Outros derivados dos compostos descritos na presente invenção têm atividade nas suas formas derivadas de ácido e ácido, mas na forma sensível ao ácido oferecem frequentemente vantagens de solubilidade, compatibilidade com tecidos ou libertação retardada no organismo de mamífero (vide, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7 a 9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Os pró-fármacos incluem os derivados ácidos bem conhecidos por meio das pessoas que são versadas na técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por meio da reação do ácido parental com um álcool adequado, ou amidas preparadas por meio da reação do composto ácido progenitor com uma amina substituída ou não substituída, ou ácido anidridos ou anidridos mistos. Ésteres, amidas e anidridos alifáticos ou aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendentes nos compostos descritos na presente invenção são pró-fármacos particulares. Em alguns casos, é desejável preparar os pró-fármacos do tipo éster duplo, tais como ésteres de (acilóxi)-alquila ou ésteres de ((alcoxicarbonil)óxi)-alquila. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquinila, arila, arila C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> substituído em éteres arilalquila em C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> dos compostos descritos na presente invenção podem ser preferidos.

[0075] Os termos "inibição", "inibindo" ou "inibidor" referem-se à capacidade de um composto para reduzir, retardar, interromper ou impedir a atividade de um processo biológico particular em uma célula

relativa ao veículo.

[0076] Quando um composto, composição farmacêutica, método, uso ou kit é referido como "seletivamente", "especificamente" ou "competitivamente" ligado a uma primeira proteína, o composto liga a primeira proteína com uma maior afinidade de ligação (por exemplo não menos do que cerca de duas vezes, não menos de cerca de 5 vezes, não menos de cerca de 10 vezes, não menos de cerca de 30 vezes, não menos de cerca de 100 vezes, não menos de cerca de 1.000 vezes, ou não menos que cerca de 10.000 vezes) do que ligar uma segunda proteína ou que é diferente da primeira proteína. Quando um composto é referido como "seletivamente", "especificamente" ou "competitivamente" modulando (por exemplo, aumentando ou inibindo) a atividade de uma proteína, o composto modula a atividade da proteína em maior extensão (por exemplo, não menos do que cerca de duas vezes, não menos de cerca de 5 vezes, não menos de cerca de 10 vezes, não menos de cerca de 30 vezes, não menos de cerca de 100 vezes, não menos de cerca de 1.000 vezes, ou não menos de cerca de 10.000 vezes) do que a atividade de pelo menos uma proteína que é diferente da primeira proteína.

[0077] O termo "atividade aberrante" se refere a atividade que se desvia da atividade normal. O termo "atividade aumentada" se refere à atividade acima da atividade normal.

[0078] Os termos "composição" e "formulação" são usados de forma intercambiável.

[0079] Um "indivíduo" para o qual a administração é contemplada se refere a um ser humano (isto é, masculino ou feminino de qualquer faixa etária, por exemplo, indivíduo pediátrico (por exemplo, criança, bebê ou adolescente) ou adulto (por exemplo, adulto jovem, adulto de meia-idade ou adulto sênior)) ou animal não humano. Um "paciente" se refere a um indivíduo humano com necessidade de tratamento de

uma doença.

[0080] Os termos "administrar", "administrando" ou "administração" referem-se a implantar, absorver, ingerir, injetar, inalar ou de outro modo introduzir um composto descrito na presente invenção, ou uma composição do mesmo, em um ou sobre um indivíduo.

[0081] Os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, retardar o aparecimento ou inibir o progresso de uma doença descrita na presente invenção. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após um ou mais sinais ou sintomas da doença terem se desenvolvido ou terem sólido observados. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sinais ou sintomas da doença. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo susceptível antes do início dos sintomas (por exemplo, à luz de uma história de sintomas e/ou à luz da exposição a um agente patogênico) para atrasar ou prevenir a ocorrência da doença. O tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para retardar ou prevenir a recorrência.

[0082] Os termos "condição", "doença" e "distúrbio" são usados de forma intercambiável.

[0083] Uma "quantidade eficaz" de um composto descrito na presente invenção se refere a uma quantidade suficiente para induzir a resposta biológica desejada, isto é, tratar a condição. Como será apreciado por meio das pessoas que são versadas nesta técnica, a quantidade eficaz de um composto descrito na presente invenção pode variar dependendo de fatores tais como o ponto final biológico desejado, a farmacocinética do composto, a condição a ser tratada, o modo de administração, e a idade e a saúde do indivíduo. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em certas modalidades, uma quantidade

eficaz é um tratamento profilático. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz é a quantidade de um composto descrito na presente invenção em uma dose única. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz são as quantidades combinadas de um composto descrito na presente invenção em doses múltiplas.

[0084] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto descrito na presente invenção é uma quantidade suficiente com a finalidade de proporcionar um benefício terapêutico no tratamento de uma condição ou para atrasar ou minimizar um ou mais sintomas associados à condição. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outras terapias, que proporciona um benefício terapêutico no tratamento da condição. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas, sinais ou causas da condição, e/ou aumenta a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

[0085] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto descrito na presente invenção é uma quantidade suficiente para prevenir uma condição, ou um ou mais sintomas associados à condição ou prevenir sua recorrência. Uma quantidade profilaticamente eficaz de um composto significa uma quantidade de um agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que proporciona um benefício profilático na prevenção do estado. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a profiloxia geral ou aumenta a eficácia profilática de outro agente profilático.

[0086] Uma "doença proliferativa" se refere a uma doença que ocorre devido a crescimento ou extensão anormal por meio da multiplicação de células (Walquer, Cambridge Dictionary de Biology;

*Cambridge Universiti Press*: Cambridge, Reino Unido, 1990). Uma doença proliferativa pode estar associada a: 1) proliferação patológica de células normalmente quiescentes; 2) a migração patológica de células a partir da sua localização normal (por exemplo, a metástase de células neoplásticas); 3) a expressão patológica do gene mutado (por exemplo, p53, Ras e EGFR); ou 4) a angiogênese patológica como na retinopatia proliferativa e as metástases tumorais. As doenças proliferativas exemplares incluem os cânceres (isto é, "neoplasmas malignos"), neoplasmas benignos, angiogênese, doenças inflamatórias e doenças autoimunes.

[0087] Os termos "neoplasma" e "tumor" são usados na presente invenção de forma intercambiável e referem-se a uma massa anormal de tecido em que o crescimento da massa ultrapassa e não é coordenado com o crescimento de um tecido normal. Uma neoplasia ou tumor pode ser "benigno" ou "maligno", dependendo das seguintes características: grau de diferenciação celular (incluindo morfologia e funcionalidade), taxa de crescimento, invasão local e metástase. Uma "neoplasia benigna" é geralmente bem diferenciada, tem um crescimento caracteristicamente mais lento do que uma neoplasia maligna e permanece localizada no local de origem. Além disso, uma neoplasia benigna não tem a capacidade de infiltrar, invadir ou metastatizar para locais distantes. Os neoplasmas benignos exemplares incluem, mas não se limitam a, lipoma, condroma, adenomas, acrocordon, angiomas senil queratoses seborreicas, lentigos e hiperplasias sebáceas. Em alguns casos, certos tumores "benignos" podem mais tarde originar neoplasias malignas, que podem resultar de alterações genéticas adicionais em uma subpopulação de células neoplásticas do tumor, e esses tumores são chamados de "neoplasmas pré-malignos". O neoplasma maligno é um teratoma. Em contraste, uma "neoplasia maligna" é geralmente pouco diferenciada

(anaplasia) e tem um crescimento caracteristicamente rápido, acompanhado por meio da infiltração progressiva, invasão e destruição do tecido circundante. Além disso, uma neoplasia maligna geralmente tem a capacidade de metastizar para locais distantes. O termo "metástase", "metastático" ou "metastatizar" se refere à disseminação ou migração de células do câncer de um tumor primário ou original para outro órgão ou tecido e é tipicamente identificável por meio da presença de um "tumor secundário" ou "massa celular secundária" do tipo de tecido do tumor primário ou original e não daquele do órgão ou tecido no qual o tumor secundário (metastático) está localizado. Por exemplo, um câncer de mama que migrou para o pulmão, fígado e osso é considerado como sendo um câncer de mama metastático e inclui as células de câncer de mama do câncer que crescem no pulmão, fígado e tecido ósseo.

[0088] O termo "câncer" se refere a uma classe de doenças caracterizada por meio do desenvolvimento de células anormais que proliferam incontrolavelmente e têm a capacidade de se infiltrar e destruir tecidos normais do corpo. Vide, por exemplo, *Stedman's Medical Dictionary*, 25a ed.; Hensila ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990. Os cânceres exemplares incluem, mas não estão limitados a, malignidades hematológicas. Os cânceres exemplares incluem, mas não estão limitados a, câncer da bexiga; câncer da mama (por exemplo, adenocarcinoma da mama, carcinoma papilar da mama, câncer da mama, carcinoma medular da mama); câncer cervical; câncer uretral; câncer vaginal; e câncer vulvar (por exemplo, doença de Paget da vulva).

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0089] As modalidades não limitativas da presente descrição serão descritas a título de exemplo com referência às figuras anexas, que são esquemáticas e não se destinam a ser desenhadas à escala. Nas

figuras, cada componente idêntico ou quase idêntico ilustrado é tipicamente representado por meio de um único numeral. Para fins de clareza, nem todo componente é rotulado em cada figura, nem todos os componentes de cada modalidade da presente invenção são mostrados onde a ilustração não é necessária para permitir que aqueles com habilidade ordinária na técnica entendam a presente invenção.

[0090] A Figura 1 é um gráfico que mostra a alteração do volume tumoral em um estudo de eficácia de xenógrafo de câncer da mama humano xMCF-7 em um modelo de camundongo, sob tratamento com composto exemplar 25, comparado com fulvestrant, GDC-0810 e AZD9496.

[0091] A Figura 2 é um gráfico que mostra a alteração do volume do tumor em um estudo de eficácia de xenógrafo de câncer da mama humano xMCF-7 em um modelo de camundongo, sob tratamento com compostos exemplares 12, 21 e 25, comparado com AZD9496.

[0092] A Figura 3 é um gráfico que mostra o efeito do tratamento com uma combinação do composto 25 exemplar, com o inibidor de CDK4/6 palbociclib na alteração do volume tumoral em um estudo de eficácia de xenoenxerto de xenoenxerto xMCF-7 de câncer da mama humano em um modelo de camundongo.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

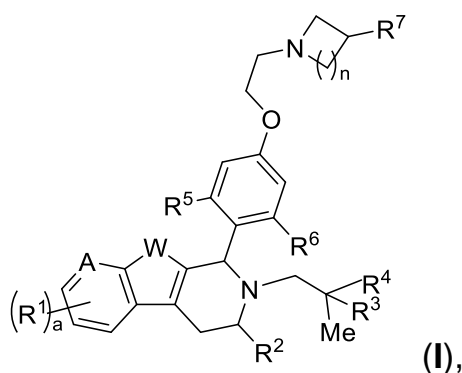
[0093] A presente descrição se refere aos compostos do degradador de Receptor de Estrogênio Seletivo (SERD), por exemplo, os compostos de Fórmula (I), que se ligam seletivamente a um receptor de estrogênio e conduzem à degradação do receptor. Os compostos descritos na presente invenção são úteis na redução do nível de um receptor de estrogênio (tipo selvagem ou mutado) e tratamento de uma doença associada a um hormônio esteróide, tal como estrogênio (por exemplo, câncer da mama, tal como ER +

câncer da mama). Por exemplo, os compostos exemplares de SERD descritos na presente invenção induzem com sucesso a degradação de ER e inibem o crescimento de células do câncer MCF-7, uma linhagem de célula de câncer da mama humano ER +. Também proporcionam na presente descrição as composições farmacêuticas, kits, métodos de uso dos compostos de SERD descritos na presente invenção para o tratamento de qualquer uma das doenças alvo descritas na presente invenção.

### **Degradadores Seletivos de Receptor de Estrogênio**

[0094] Um aspecto da presente descrição se refere aos compostos de SERD como descritos na presente invenção, bem como aos seus sais solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros, derivados isotopicamente marcados ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis. Estes compostos são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças proliferativas (tais como ER + câncer da mama) ou doenças associadas a ER em um indivíduo.

[0095] Em certas modalidades, um composto descrito no presente é de fórmula (I):



[0096] em que R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A, W, a, e n são como descritos na presente invenção, os seus sais, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalis, tautômeros, estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, derivados ou pró-fármacos isotopicamente rotulados dos mesmos.

[0097] Na fórmula (I), A e W estão em um anel tricíclico. Em algumas modalidades, A pode ser -CR<sup>A</sup>= ou -N=. Em algumas

modalidades, A pode ser  $-CR^A=$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção. Em algumas modalidades,  $R^A$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^A$  pode ser substituído ou não substituído  $C_{1 a 6}$  alquila (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em um exemplo, A pode ser  $-CH=$ . Em um outro exemplo, A pode ser  $-CMe=$ . Em outras modalidades, A pode ser  $-NH=$ .

[0098] Em algumas modalidades, W pode ser  $-NH-$ . Em algumas modalidades, W pode ser  $-O-$ . Em algumas modalidades, W pode ser  $-S-$ .

[0099] A Fórmula (I) inclui um ou mais exemplos de  $R^1$ . Em algumas modalidades, a pode ser 1. Em algumas modalidades, a pode ser 2. Em algumas modalidades, a pode ser 3. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br ou I). Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser flúor. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser cloro. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser substituído ou não substituído  $C_{1 a 6}$  alquila (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-CF_3$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OR^A$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OMe$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OEt$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-CN$ .

[00100] Na fórmula (I), eEm algumas modalidades,  $R^2$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser substituído ou não substituído  $C_{1 a 6}$  alquila (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser metila. Em algumas modalidades,

$R^2$  pode ser etila. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser propila. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser  $-CF_3$ . Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, substituído ou não substituído, de 3 a 7 membros, carbociclila monocíclica compreendendo zero, uma, ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser ciclopropila. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser ciclobutila.

[00101] Na fórmula (I), Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser  $C_{1\text{ a }6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser metila. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser etila. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser propila. Em algumas modalidades, um de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser flúor, e o outro de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser  $C_{1\text{ a }6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila). Em algumas modalidades, um de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser flúor, e o outro de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser metila. Em algumas modalidades, ambos  $R^3$  e  $R^4$  podem ser flúor. Em algumas modalidades, ambos  $R^3$  e  $R^4$  pode ser metila. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica substituída ou não substituída, de 3 a 7 membros, compreendendo zero, uma, ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser heterociclila substituída ou não substituída (*por exemplo*, anel heterocíclico substituído ou não substituído, de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são, de uma forma independente, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser arila substituída ou não

substituída (*por exemplo*, fenila, ou benzila). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser heteroarila monocíclica substituída ou não substituída de 5 a 7 membros, em que um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são, de uma forma independente, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser  $-OR^A$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-OH$ ,  $-O$  ( $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída) (*por exemplo*,  $-OMe$ )). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  pode ser  $-N(R^B)_2$ , em que  $R^B$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-NH_2$ ).

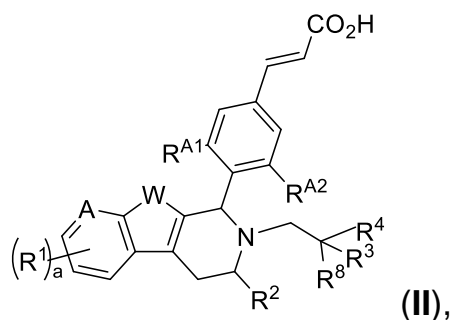
[00102] Na fórmula (I), Em algumas modalidades,  $R^5$  e/ou  $R^6$  podem ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^5$  e/ou  $R^6$  podem ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades,  $R^5$  e/ou  $R^6$  podem ser cloro. Em algumas modalidades,  $R^5$  e/ou  $R^6$  podem ser  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^5$  e  $R^6$  podem ambos ser halogênio. Em algumas modalidades,  $R^5$  e  $R^6$  podem ambos ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^5$  e  $R^6$  podem ambos ser cloro. Em algumas modalidades, um de  $R^5$  e  $R^6$  pode ser cloro, e o outro um pode ser flúor. Em algumas modalidades, um de  $R^5$  e  $R^6$  pode ser flúor, e o outro pode ser  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, um de  $R^5$  e  $R^6$  pode ser cloro, e o outro um pode ser  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída.

[00103] Na fórmula (I), Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br ou I). Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser da fórmula:  $-CH_2R^a$ ,

em que  $R^a$  é halogênio. Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser  $-\text{CH}_2\text{F}$ . Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser  $-\text{OR}^A$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$  ( $\text{C}_{1 \text{ a } 6}$  alquila substituída ou não substituída) (*por exemplo*,  $-\text{OMe}$ )). Em algumas modalidades,  $R^7$  pode ser  $-\text{N}(\text{R}^B)_2$ , em que  $R^B$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-\text{NH}_2$ ).

[00104] Na fórmula (I), Em algumas modalidades, n pode ser 1. Em algumas modalidades, n pode ser 2. Em algumas modalidades, n pode ser 3. Em algumas modalidades, n pode ser 4.

[00105] Em certas modalidades, um composto descrito na presente invenção é de Fórmula (II):



[00106] em que  $R^1$ - $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ , A, W, e a são como descritos na presente invenção, os seus sais, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristais, tautômeros, estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, derivados ou pró-fármacos isotopicamente rotulados dos mesmos.

[00107] Na fórmula (II), A e W estão em um anel tricíclico. Em algumas modalidades, A pode ser  $-\text{CR}^A=$  ou  $-\text{N}=\text{}$ . Em algumas modalidades, A pode ser  $-\text{CR}^A=$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção. Em algumas modalidades,  $R^A$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^A$  pode ser  $\text{C}_{1 \text{ a } 6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). em um exemplo, A pode ser  $-\text{CH}=\text{}$ . em um exemplo, A pode ser  $-\text{CMe}=\text{}$ . Em outras modalidades, A pode ser  $-\text{NH}=\text{}$ .

[00108] Em algumas modalidades, W pode ser  $-\text{NH}-$ . Em algumas modalidades, W pode ser  $-\text{O}-$ . Em algumas modalidades, W pode ser

–S–.

[00109] Fórmula (II) inclui um ou mais exemplos de  $R^1$ . Em algumas modalidades, a pode ser 1. Em algumas modalidades, a pode ser 2. Em algumas modalidades, a pode ser 3. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser flúor. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser cloro. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-CF_3$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser etila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser propila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OR^A$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OH$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^A$  pode ser  $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-OMe$ . Em algumas modalidades, pelo menos um exemplo de  $R^1$  pode ser  $-CN$ .

[00110] Na fórmula (II), Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser  $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser  $-CF_3$ . Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser etila substituída ou não substituída. Em

algumas modalidades,  $R^2$  pode ser propila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser carbociclila substituída ou não substituída (por exemplo, carbociclila monocíclica substituída ou não substituída, de 3 a 7 membros, compreendendo zero, uma, ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser ciclopropila substituída ou não substituída.

[00111] Na fórmula (II), Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ambos ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser  $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser metila. Em algumas modalidades, um de  $R^3$  e  $R^4$  podem ser flúor, e o outro pode ser metila. Em algumas modalidades, um de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser flúor, e o outro pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades, um de  $R^3$  e  $R^4$  pode ser metila, e o outro pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser carbociclila substituída ou não substituída (*por exemplo*, carbociclila monocíclica substituída ou não substituída, de 3 a 7 membros, compreendendo zero, uma, ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser heterociclila substituída ou não substituída (*por exemplo*, anel heterocíclico substituído ou não substituído, de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são, de uma forma independente, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser arila substituída ou não substituída (*por exemplo*, fenila, ou benzila). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser heteroarila monocíclica substituída ou não substituída de 5 a 7 membros, em que

um, dois, três, ou quatro átomos no sistema de anel heteroarila são, de uma forma independente, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser  $-OR^A$ , em que  $R^A$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-OH$ ,  $-O$  ( $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída) (*por exemplo*,  $-OMe$ )). Em algumas modalidades,  $R^3$  e/ou  $R^4$  podem ser  $-N(R^B)_2$ , em que  $R^B$  é como definido na presente invenção (*por exemplo*,  $-NH_2$ ). Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ser tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar carbociclila substituída ou não substituída (*por exemplo*, carbociclila monocíclica substituída ou não substituída, de 3 a 7 membros, compreendendo zero, um ou duas ligações duplas no sistema de anel carbocíclico). Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ser tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar ciclopropila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ser tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar ciclopropila não substituída, e  $R^8$  pode ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ser tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar ciclopropila não substituída, e  $R^8$  pode ser metila. Em algumas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  podem ser tomados juntos com os átomos de intervenção com a finalidade de formar heterociclila substituída ou não substituída (*por exemplo*, anel heterocíclico substituído ou não substituído, de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico, em que um ou dois átomos no anel heterocíclico são, de uma forma independente, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre).

[00112] Na fórmula (II), Em algumas modalidades,  $R^8$  pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R^8$  pode ser halogênio (*por exemplo*, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades,  $R^8$  pode ser flúor. Em algumas modalidades,  $R^8$  pode ser metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^8$  pode ser metila.

[00113] Na fórmula (II), em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser substituído ou não substituído  $C_{1-6}$  alquila (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser etila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser propila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser cloro. Em algumas modalidades,  $R^{A1}$  e/ou  $R^{A2}$  pode ser flúor. Em algumas modalidades, tanto  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  pode ser cloro. Em algumas modalidades, ambos  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser cloro. Em algumas modalidades, um de  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  pode ser flúor, e o outro um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cloro, e flúor. Em algumas modalidades, um de  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  pode ser flúor, e o outro um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser  $C_{1 a 6}$  alquila substituída ou não substituída (*por exemplo*, metila, etila, ou propila). Em algumas modalidades, um de  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  pode ser flúor, e o outro um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser metila. Em algumas modalidades, um de  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  pode ser flúor, e o outro um de  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser cloro. Em algumas modalidades, ambos  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  pode ser flúor.

[00114] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) pode ser da fórmula dos compostos descritos no presente, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou pró-fármaco.

[00115] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (II) pode ser da fórmula dos compostos descritos no presente, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautômero, estereoisômero, derivado isotopicamente marcado, ou pró-fármaco dos mesmos.

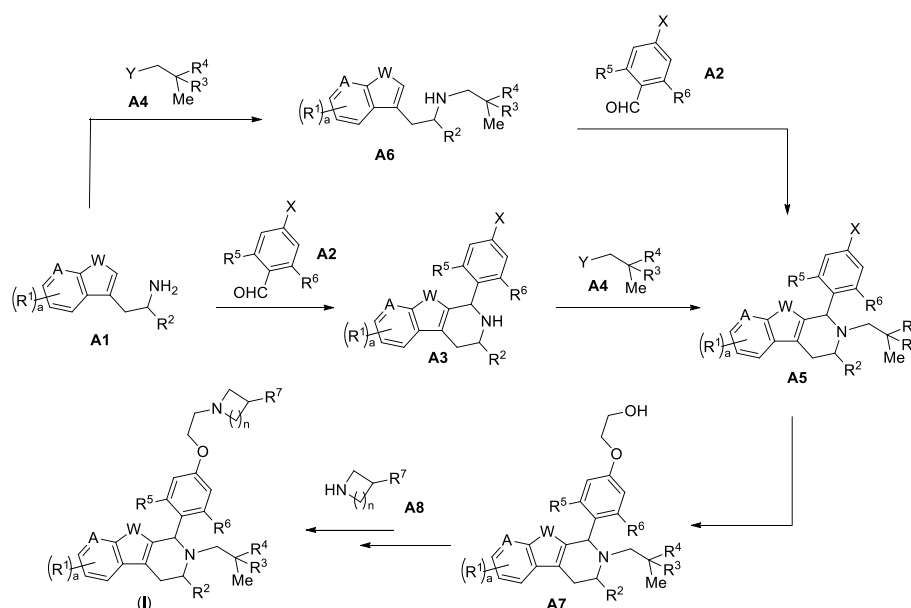
[00116] Os compostos descritos na presente invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis usando os métodos conhecidos na técnica. Será apreciado que, quando são dadas as condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, relações molares de reagentes, solventes e pressões, etc.), podem também ser usadas outras condições do processo, a menos que seja indicado de um outro modo. As condições ótimas de reação podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por meio das pessoas que são versadas na técnica através de procedimentos de otimização de rotina. Os químicos usados nas vias de síntese acima descritas podem incluir, por exemplo, solventes, reagentes, catalisadores e grupos de proteção e reagentes de grupo de desproteção. Os métodos descritos acima podem também incluir adicionalmente etapas, antes ou depois das etapas descritas especificamente na presente invenção, para adicionar ou remover grupos de proteção adequados de modo a finalmente permitir a síntese dos compostos. Além disso, várias etapas sintéticas podem ser realizadas em uma sequência alternativa ou ordem com a finalidade de dar os compostos desejados. As transformações de química sintética e as metodologias de grupo de proteção (proteção e desproteção) úteis na síntese de compostos aplicáveis são conhecidas na técnica e inclui, por exemplo, as descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Grupos in Organic Síntese* 3a Ed., John Wiley e Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Síntese* John Wiley e Sons (1994); e L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagentes for Organic Síntese*, John Wiley e Sons (1995) e as edições subsequentes dos mesmos.

[00117] Os compostos de Fórmula (I) e Fórmula (II) proporcionados

na presente invenção podem ser preparados a partir dos materiais de partida prontamente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. As ilustrações esquemáticas exemplificativas para a síntese dos compostos da presente invenção descritos na presente invenção são proporcionadas abaixo. Onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressão, etc.) são dadas, podem ser também usadas outras condições de processo, a menos que seja especificado de uma outra maneira. As condições ótimas de reação podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por meio das pessoas que são versadas na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

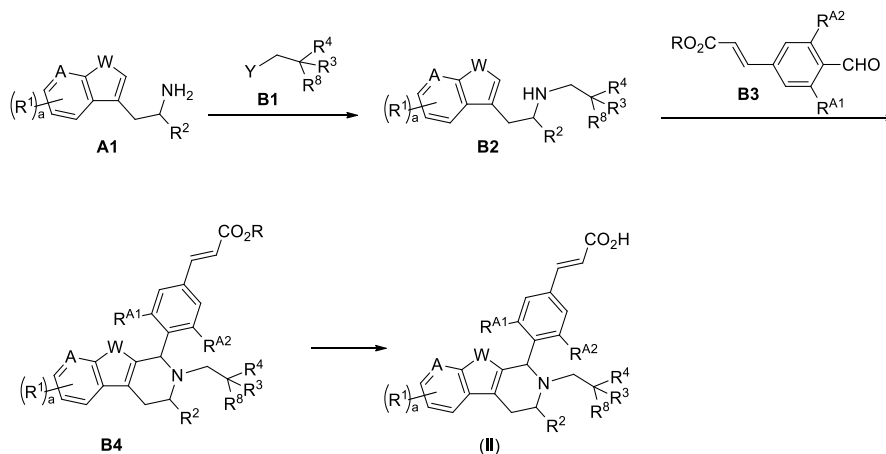
[00118] Os compostos descritos na presente invenção, por exemplo, compostos de fórmula (I), podem ser preparados de acordo com o Esquema geral A. Os compostos A1, estão comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizados através de transformações padrão conhecidas por meio das pessoas que são versadas na técnica de química orgânica/medicinal. Os compostos A3 podem ser preparados por meio da reação de A1 de Pictet-Spengler com o aldeído A2 (X = I, Br ou Cl). A alquilação de A3 com A4 pode produzir o composto A5. De uma maneira alternativa, o A5 pode ser preparado por meio da alquilação de A1 com A4, seguido por meio da reação Pictet-Spengler de A6 com aldeído A2. A formação de ligação C-O promovida por cobre ou paládio do composto A5 com etilenoglicol pode proporcionar o composto A7. A derivatização do grupo OH de A7 para um grupo de saída, seguido por meio do deslocamento com amina A8, poderia fornecer (I).

*Esquema A. Esquema Exemplar para Preparação de Compostos de Fórmula (I)*



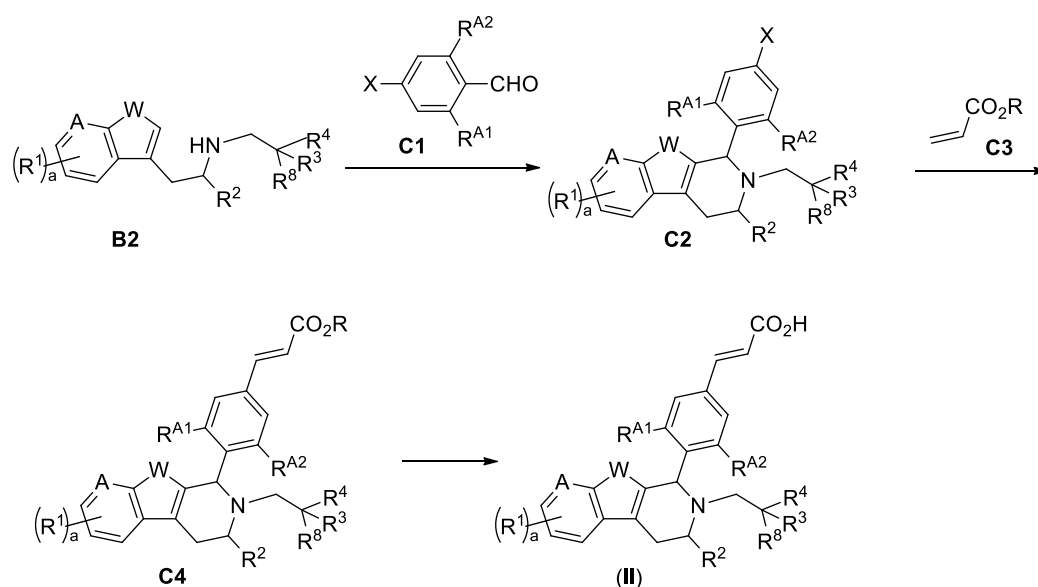
[00119] Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o Esquema geral B. Os compostos B3 estão comercialmente disponíveis ou podem ser montados através de transformações padrão conhecidas por aqueles de proficiência ordinária na técnica da química orgânica/medicinal. Os compostos B2 podem ser preparados por meio da alquilação de A1 com B1. A reação de Pictet-Spengler de B2 com o aldeído B3 poderia produzir B4. A saponificação de B4 a (II) pode ser geralmente realizada por meio do uso de um hidróxido de metal alcalino em solventes aquosos/mistos aquosos/orgânicos.

*Esquema B. Esquema Exemplar para Preparação de Compostos de Fórmula (II)*



[00120] De uma maneira alternativa, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o Esquema geral C. A reação de B2-Pictet-Spengler com aldeído C1 (X = I, Br ou Cl) pode produzir C2. Os compostos C4 podem ser preparados por meio da reação de Heck mediada por paládio de C2 com C3. A saponificação de C4 a (II) pode ser geralmente realizada por meio do uso de um hidróxido de metal alcalino em solventes aquosos/mistos aquosos/orgânicos.

*Esquema C. Esquema Exemplar para Preparação de Compostos de Fórmula (II)*



### **Composições Farmacêuticas e Kits**

[00121] A presente descrição proporciona as composições farmacêuticas compreendendo um composto descrito na presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica descrita na presente invenção compreende um composto descrito na presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas descritas na presente invenção são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças proliferativas (por exemplo, ER + câncer da

mama) ou doenças associadas com ER.

[00122] Em certas modalidades, a célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita no presente é *in vitro*. Em certas modalidades, a célula contactada é *ex vivo*. Em certas modalidades, a célula descrita na presente invenção é *in vivo*. Em certas modalidades, a célula descrita na presente invenção é uma célula maligna (por exemplo, célula cancerígena maligna da mama).

[00123] Em certas modalidades, o composto descrito no presente é fornecido em uma quantidade eficaz na composição farmacêutica. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade terapêuticamente eficaz (por exemplo, quantidade eficaz para o tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo). Em certas modalidades, a doença proliferativa é câncer, por exemplo, câncer da mama ER +. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz (por exemplo, quantidade eficaz para prevenir uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo e/ou para manter um indivíduo em necessidade do mesmo em remissão de uma doença proliferativa).

[00124] As composições farmacêuticas descritas na presente invenção podem ser preparadas por meio de qualquer método conhecido na técnica de farmacologia. Em geral, tais métodos de preparação incluem trazer o composto descrito na presente invenção (isto é, o "ingrediente ativo") em associação com um veículo ou excipiente, e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios, e então, se necessário e/ou desejável, modelar e/ou embalar o produto em uma unidade de dose única ou múltipla desejada.

[00125] As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas e/ou vendidas a granel, como uma dose unitária única e/ou

como uma pluralidade de doses unitárias únicas. Uma "dose unitária" é uma quantidade discreta da composição farmacêutica compreendendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do ingrediente ativo que seria administrado a um indivíduo e/ou uma fração conveniente de tal dosagem, tal como metade ou um terço dessa dosagem.

[00126] As quantidades relativas do ingrediente ativo, do excipiente farmacêuticamente aceitável e/ou quaisquer ingredientes adicionais em uma composição fármaca descrita na presente invenção irá variar, dependendo da identidade, tamanho e/ou condição do indivíduo tratado e adicionalmente dependendo da via pela qual a composição é para ser administrada. A composição pode compreender entre 0,1% e 100% (p/p) de ingrediente ativo.

[00127] Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis usados na fabricação das composições farmacêuticas fornecidas inclui os diluentes inertes, agentes dispersantes e/ou granulantes, agentes tensoativos e/ou emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubrificantes e/ou óleos. Excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios, agentes corantes, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes podem também estar presentes na composição.

[00128] As formas de dosagem líquidas para administração oral e parentérica incluem as emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Para além dos ingredientes ativos, as formas de dosagem líquidas podem compreender os diluentes inertes geralmente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, benzila álcool, benzoato de benzila,

propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (por exemplo, algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, mamona e óleos de gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos sorbitano e as misturas dos mesmos. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes. Em certas modalidades para administração parentérica, os conjugados descritos na presente invenção são misturados com agentes solubilizantes tais como Cremofor®, álcooé óleos, óleos modificados, glicóis polissorbitatos, ciclodextrinas, polímeros e as misturas dos mesmos.

[00129] As preparações injetáveis por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável esterilizada em um diluente ou solvente não típicoo parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente usados como solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo brando pode ser empregue incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos como o ácido oleico são usados na preparação de injetáveis.

[00130] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por meio da filtração através de um filtro retentor de bactérias, ou incorporando os agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas

em água estéril ou outro meio injetável estéril antes de usar.

[00131] A fim de prolongar o efeito de um fármaco, muitas vezes é desejável retardar a absorção do fármaco a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido por meio do uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então da sua taxa de dissolução, que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. De uma maneira alternativa, a absorção retardada de uma forma de fármaco administrada parentericamente pode ser conseguida dissolvendo ou suspendendo o fármaco em um veículo oleoso.

[00132] As formas de dosagem sólidas para a administração oral incluem as cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o ingrediente ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo inerte farmacologicamente aceitável, tal como citrato de sódio ou fosfato bicíclico e/ou (a) agentes de enchimentos ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol, e ácido silícico, (b) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acia, (c) umectantes, tais como glicerol, (d) agentes desintegrantes, tais como agar, carbonato de cálcio, batata ou amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, (e) agentes retardadores de solução, tais como parafina, (f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, (g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, (h) absorventes tais como caulino e argila de bentonite, e (i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e as misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode incluir um agente tamponante.

[00133] As composições sólidas de um tipo semelhante podem ser empregues como os agentes de enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando os excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da farmacologia. Podem opcionalmente compreender os agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libertam o (s) ingrediente (s) ativo (s) apenas, ou de uma maneira preferida, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de um modo retardado. Exemplos de composições encapsulantes que podem ser usadas incluem as substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo semelhante podem ser empregues como os agentes de enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando os excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e similares.

[00134] O ingrediente ativo pode estar em uma forma micro-encapsulada com um ou mais excipientes como observado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de libertação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Nestas formas de dosagem sólidas, o ingrediente ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais para além dos diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de comprimidos e outros auxiliares de comprimidos tais como

estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem compreender os agentes tamponantes. Podem opcionalmente compreender os agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libertam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou de uma maneira preferida, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de um modo retardado. Exemplos de agentes encapsulantes que podem ser usados incluem as substâncias poliméricas e ceras.

[00135] Embora as descrições de composições farmacêuticas na presente invenção fornecidas sejam principalmente dirigidas a composições farmacêuticas que são adequadas para administração a seres humanos, tais composições são geralmente adequadas para administração a animais de todos os tipos. A modificação de composições farmacêuticas adequadas para administração a seres humanos, de modo a tornar as composições adequadas para administração a vários animais é bem conhecida e o farmacologista veterinário vulgarmente qualificado pode conceber e/ou realizar tal modificação com experimentação convencional.

[00136] Os compostos na presente invenção fornecidos são tipicamente formulados em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Será entendido, no entanto, que o uso diário total das composições descritas na presente invenção será decidido por um médico dentro do âmbito do julgamento médico sólido. O nível de dose terapêuticamente eficaz específico para qualquer indivíduo ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a doença a ser tratada e a gravidade do distúrbio; a atividade do ingrediente ativo específico usado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo; o tempo de administração, via de

administração e taxa de excreção do ingrediente ativo específico usado; a duração do tratamento; fármacos usadas em combinação ou coincidentes com o ingrediente ativo específico empregado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00137] Também englobado por meio da descrição estão os kits (por exemplo, embalagens farmacêuticas). Os kits proporcionados podem compreender uma composição farmacêutica ou composto descrito na presente invenção e um recipiente (por exemplo, um frasco, ampola, garrafa, seringa e/ou embalagem de distribuição, ou outro recipiente adequado). Em algumas modalidades, os kits proporcionados podem opcionalmente incluir ainda um segundo recipiente compreendendo um excipiente farmacêutico para diluição ou suspensão de uma composição farmacêutica ou composto descrito na presente invenção. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou composto descrito no presente documento fornecido no primeiro recipiente e o segundo recipiente são combinados para formar uma forma de dosagem unitária.

[00138] Em certas modalidades, um kit descrito na presente invenção inclui um primeiro recipiente compreendendo um composto ou uma composição farmacêutica descritos no presente documento. Em certas modalidades, um kit descrito na presente invenção é útil no tratamento de uma doença proliferativa (por exemplo, câncer da mama ER +) em um indivíduo em necessidade do mesmo, e/ou prevenção de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, os SERDs descritos na presente invenção são úteis no tratamento de doenças e/ou distúrbios associados a um hormônio esteróide, tal como o estrogênio.

[00139] Em certas modalidades, um kit descrito na presente invenção inclui ainda instruções para o uso do composto ou composição farmacêutica incluídos no kit. Um kit descrito na presente

invenção também pode incluir as informações conforme exigido por uma agência reguladora, como a Food e Drug Administration (FDA) dos EUA. Em certas modalidades, a informação incluída nos kits está prescrevendo a informação. Em certas modalidades, os kits e as instruções proporcionam o tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo, e/ou prevenindo uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo. Um kit descrito na presente invenção pode incluir um ou mais agentes farmacêuticos adicionais descritos na presente invenção como uma composição separada.

### ***Métodos de Tratamento***

[00140] Como mostrado nos Exemplos abaixo, os compostos exemplares de SERD descritos na presente invenção conseguiram com sucesso a degradação de ER e inibiram o crescimento de células de câncer de mama ER + e exibiram melhor depuração de hepatócitos humanos do que o fármaco da mesma classe tal como fulvestrant, bem como os atualmente em ensaios clínicos, como GDC-0810 e AZD9496. Em estudos com camundongos, estes compostos também mostraram perfis farmacocinéticos superiores (por exemplo, depuração, semivida e AUC) do que fármacos atualmente em usos clínicos ou ensaios clínicos.

[00141] Conseqüentemente, a presente descrição proporciona os métodos de tratamento de uma doença proliferativa e/ou uma doença associada a um hormônio esteróide tal como estrogênio, em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo os métodos de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz (por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz) de um composto, ou a composição farmacêutica dos mesmos, descrita na presente invenção.

[00142] Um outro aspecto da presente descrição se refere a métodos de prevenção de doença proliferativa em um indivíduo em

necessidade do mesmo, os métodos compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz (por exemplo, quantidade profilaticamente eficaz) de um composto, ou a composição farmacêutica do mesmo, descrita na presente invenção.

[00143] Os compostos e as composições farmacêuticas descritos na presente invenção são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças proliferativas. Em certas modalidades, a doença proliferativa é câncer. Em certas modalidades, a doença proliferativa é o câncer da mama. Em certas modalidades, a doença proliferativa é a doença ginecológica ou câncer associado a ER, tais como câncer do ovário, cérvix ou endométrio e câncer da mama, particularmente câncer da mama ER +.

[00144] Em certas modalidades, o método descrito na presente invenção inclui ainda a administração ao indivíduo de um agente farmacêutico adicional. Em certas modalidades, o método descrito na presente invenção inclui ainda o contato da amostra biológica com um agente farmacêutico adicional. Em certas modalidades, o método descrito na presente invenção inclui ainda o contato do tecido com um agente farmacêutico adicional. Em certas modalidades, o método descrito na presente invenção inclui ainda o contato da célula com um agente farmacêutico adicional. Em certas modalidades, o método descrito na presente invenção inclui ainda radioterapia, imunoterapia e/ou transplante (por exemplo, transplante de medula óssea).

[00145] Os compostos e as composições na presente invenção fornecidos podem ser administrados por qualquer via, incluindo entérica (por exemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratocal, subcutânea, intraventricular, transdérmica, interdermal, retal, intravaginal, intraperitoneal, tópico (como por pós, unguentos, cremes e/ou gotas). As vias especificamente contempladas são a administração oral,

administração intravenosa (por exemplo, injeção intravenosa sistêmica), administração regional via fornecimento de sangue e/ou linfa e/ou administração direta a um local afetado. Em geral, a via de administração mais apropriada dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a natureza do agente (por exemplo, sua estabilidade no ambiente do trato gastrintestinal) e/ou a condição do indivíduo (por exemplo, se o indivíduo é capaz de tolerar a administração oral).

[00146] A quantidade exata de um composto necessária para atingir uma quantidade eficaz variará de indivíduo para indivíduo, dependendo, por exemplo, da espécie, idade e estado geral de um indivíduo, gravidade dos efeitos secundários ou distúrbio, identidade do composto particular, modo de administração e similares. Uma quantidade eficaz pode ser incluída em uma dose única (por exemplo, dose oral única) ou em doses múltiplas (por exemplo, doses orais múltiplas). Em certas modalidades, quando as doses múltiplas são administradas a um indivíduo ou aplicadas a uma amostra biológica, tecido ou célula, quaisquer duas doses das múltiplas doses incluem diferentes ou substancialmente as mesmas quantidades de um composto descrito na presente invenção. Em certas modalidades, quando múltiplas doses são administradas a um indivíduo ou aplicadas a uma amostra biológica, tecido ou célula, a frequência de administrar as doses múltiplas ao indivíduo ou aplicar as múltiplas doses ao tecido ou célula é de três doses por dia, duas doses por dia, uma dose por dia, uma dose em dias alternados, uma dose a cada três dias ou uma dose por semana. Em certas modalidades, a frequência de administração das doses múltiplas ao indivíduo ou a aplicação de doses múltiplas ao tecido ou célula é uma dose por dia. Em certas modalidades, a frequência de administração das doses múltiplas ao indivíduo ou a aplicação de doses múltiplas ao tecido ou célula é de duas doses por dia. Em certas modalidades, quando as doses

múltiplas são administradas a um indivíduo ou aplicadas a uma amostra biológica, tecido ou célula, a duração entre a primeira dose e a última dose das doses múltiplas é de um dia, dois dias, quatro dias, uma semana, duas semanas, três semanas, um mês, dois meses, três meses, quatro meses, seis meses, nove meses, um ano, dois anos, três anos, quatro anos, cinco anos, sete anos, dez anos, quinze anos, vinte anos, ou o tempo de vida do indivíduo, amostra biológica, tecido ou célula. Em certas modalidades, a duração entre a primeira dose e a última dose das doses múltiplas é de três meses, seis meses ou um ano. Em certas modalidades, a duração entre a primeira dose e a última dose das doses múltiplas é a duração do indivíduo, amostra biológica, tecido ou célula. Em certas modalidades, uma dose (por exemplo, uma dose única, ou qualquer dose de doses múltiplas) descrita na presente invenção inclui independentemente entre 1 mg e 3 mg, entre 3 mg e 10 mg, entre 10 mg e 30 mg, entre 30 mg e 100 mg, entre 100 mg e 300 mg, entre 300 mg e 1 000 mg, ou entre 1 g e 10 g, inclusive, de um composto descrito na presente invenção. Em certas modalidades, uma dose descrita na presente invenção inclui independentemente entre 3 mg e 10 mg, inclusive, de um composto descrito na presente invenção. Em certas modalidades, uma dose descrita na presente invenção inclui independentemente entre 10 mg e 30 mg, inclusive, de um composto descrito na presente invenção. Em certas modalidades, uma dose descrita na presente invenção inclui independentemente entre 30 mg e 100 mg, inclusive, de um composto descrito na presente invenção. Em certas modalidades, uma dose descrita na presente invenção inclui independentemente entre 100 mg e 300 mg, inclusive, de um composto como descrito na presente invenção. Em certas modalidades, uma dose descrita na presente invenção inclui independentemente entre 300 mg e 1000 mg, inclusive, de um composto descrito na presente invenção.

[00147] As proporções de dose como descritas na presente invenção proporcionam orientação para a administração de composições farmacêuticas fornecidas a um adulto. A quantidade a ser administrada, por exemplo, a uma criança ou a um adolescente, pode ser determinada por meio de um médico ou por meio de uma pessoa que é versada na técnica e pode ser inferior ou igual à administrada a um adulto.

[00148] Um composto ou composição, como descrito na presente invenção, pode ser administrado em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais (por exemplo, agentes terapeuticamente e/ou profilaticamente ativos) úteis no tratamento e/ou prevenção de uma doença proliferativa. Os compostos ou composições podem ser administrados em combinação com os agentes farmacêuticos adicionais que melhoram a sua atividade (por exemplo, atividade (por exemplo, potência e/ou eficácia) no tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo e/ou na prevenção de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo), melhoram a biodisponibilidade, melhoram a segurança, reduzem a resistência ao fármaco, reduzem e/ou modificam o metabolismo, inibem a excreção e/ou modificam a distribuição em um indivíduo, amostra biológica, tecido ou célula. Será também apreciado que a terapia empregue pode alcançar um efeito desejado para o mesmo distúrbio, e/ou pode conseguir efeitos diferentes. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica descrita na presente invenção incluindo um composto descrito na presente invenção e um agente farmacêutico adicional mostra um efeito sinérgico que está ausente em uma composição farmacêutica incluindo um dos compostos e o agente farmacêutico adicional, mas não ambos.

[00149] O composto ou a composição pode ser administrado

concorrentemente com, antes ou subseqüentemente a um ou mais agentes farmacêuticos adicionais que podem ser úteis como, por exemplo, terapias de combinação no tratamento e/ou prevenção de uma doença proliferativa. Os agentes farmacêuticos incluem os agentes terapeuticamente ativos. Os agentes farmacêuticos também incluem os agentes profilaticamente ativos. Os agentes farmacêuticos incluem as pequenas moléculas orgânicas, como compostos de fármacos (por exemplo, os compostos aprovados para uso humano ou veterinário pela Food e Drug Administration, conforme previsto no Code de Federal Regulations (CFR)), peptídeos, proteínas, carboidratos, monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipeptídeos sintéticos ou proteínas, anticorpos, pequenas moléculas ligadas a proteínas como anticorpos, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, DNAs, RNAs, nucleotídeos, nucleosídeos, oligonucleotídeos, oligonucleotídeos antissentido, lipídios, hormônios, vitaminas, e células. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente farmacêutico útil no tratamento de uma doença proliferativa. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente farmacêutico útil na prevenção de uma doença proliferativa. Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente farmacêutico aprovado por meio de uma agência reguladora (por exemplo, a US FDA) para o tratamento e/ou prevenção de uma doença proliferativa. Cada agente farmacêutico adicional pode ser administrado a uma dose e/ou em um horário de tempo determinado para esse agente farmacêutico. Os agentes farmacêuticos adicionais podem também ser administrados em conjunto uns com os outros e/ou com o composto ou a composição descritos na presente invenção em uma dose única ou administrados separadamente em doses diferentes. A combinação particular a empregar em um regime terá em

consideração a compatibilidade do composto descrito na presente invenção com o(s) agente(s) farmacêutico(s) adicional(is) e/ou o efeito terapêutico e/ou profilático desejado a ser alcançado. Em geral, espera-se que o(s) agente(s) farmacêutico(s) adicional(ais) em combinação sejam usados em níveis que não excedam os níveis em que são usados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis usados em combinação serão inferiores aos usados individualmente.

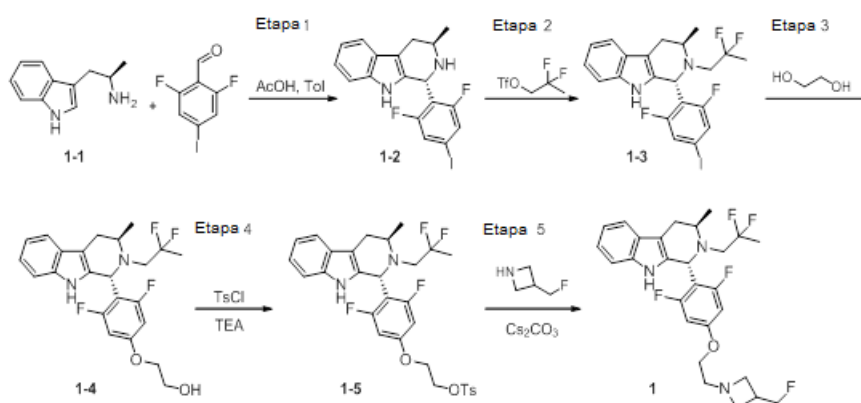
[00150] Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente antiproliferativo (por exemplo, agente anticancerígeno, por exemplo, um agente imuno-oncológico (por exemplo, anticorpo anti-PD-1) ou células (por exemplo, Células CAR-T)). Em certas modalidades, o agente farmacêutico adicional é um agente antiangiogênese, agente anti-inflamatório, imunossupressor, agente antibacteriano, agente antiviral, agente cardiovascular, agente redutor do colesterol, agente antidiabético, agente antialérgico, agente para aliviar a dor, ou uma combinação dos mesmos. Em certas modalidades, os compostos ou as composições farmacêuticas descritas na presente invenção podem ser administradas em combinação com uma terapia anticancerosa incluindo, mas não limitada a terapia direcionada (por exemplo, inibidor da via de sinalização de mTOR), terapia celular, cirurgia, terapia de radiação, imunoterapia e quimioterapia (por exemplo, docetaxel, doxorubicina).

[00151] Sem mais elaboração, acredita-se que uma pessoa que é versada a técnica pode, com base na descrição acima, usar a presente invenção em toda a sua extensão. As modalidades específicas que se seguem devem, portanto, ser interpretadas como meramente ilustrativas e não limitativas do restante da descrição de qualquer forma. Todas as publicações na presente invenção citadas são incorporadas por meio de referência para os propósitos ou assuntos mencionados na presente invenção.

## EXEMPLOS

[00152] Para que a presente descrição possa ser mais completamente compreendida, os seguintes exemplos são apresentados. Os exemplos sintéticos e biológicos descritos neste pedido de Patente são oferecidos para ilustrar os compostos, composições farmacêuticas e métodos proporcionados na presente invenção e não devem ser interpretados de qualquer forma como limitativos do seu âmbito.

### Exemplo 1: Síntese do Composto 1 e os derivados dos mesmos



#### Etapa 1. Síntese de 1 a 2

[00153] Uma solução de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (2 g, 11,48 mmols), ácido acético (1 mL) e 2,6-difluor-4-iodobenzaldeído (3 g, 11,19 mmols) em tolueno (20 mL) foi agitada a 80°C durante 12 horas. A mistura resultante foi então resfriada até à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1/100 a 1/10) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (2 g, 42% de rendimento).

#### Etapa 2. Síntese de 1 a 3

[00154] A uma solução de 1 a 2 (2 g, 4,71 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foram adicionados N,N-di-isopropiletilamina (920 mg, 7,08 mmols) e trifluorometanossulfonato de 2,2-difluoropropila (1,61 g, 7,06

mmols). A solução resultante foi agitada a 100°C durante 12 horas. A reação foi resfriada até à temperatura ambiente e depois temperada com água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL) e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (1,5 g, em bruto).

#### Etapa 3. Síntese de 1 a 4

[00155] A uma solução de 1 a 3 (500 mg, 1,00 mmol) em etano-1,2-diol (5 mL) foram adicionados iodeto de cobre (94,6 mg, 0,50 mmol), 1,10-fenantrolina (18 mg, 0,10 mmol) e carbonato de cálcio (649 mg, 1,99 mmol). A mistura resultante foi então agitada a 100°C durante duas horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1/100 a 1/10) com a finalidade de dar o produto desejado (200 mg, 46% de rendimento).

#### Etapa 4. Síntese de 1 a 5

[00156] A uma solução de 1 a 4 (50 mg, 0,11 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL), foram adicionados trietilamina (13,9 mg, 0,14 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfenila (26 mg, 0,14 mmol).. A mistura resultante foi então agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (50 mg, 74% de rendimento).

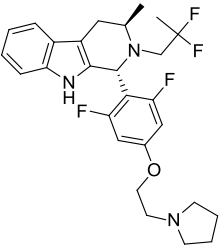
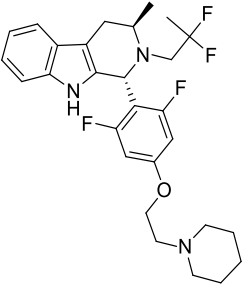
#### Etapa 5. Síntese de 1

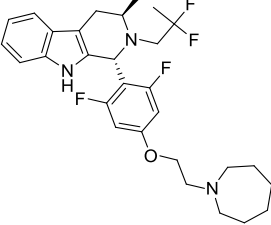
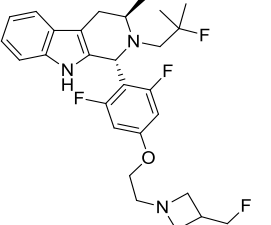
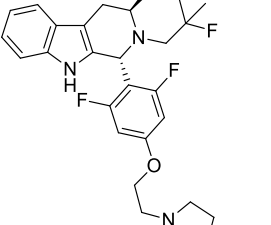
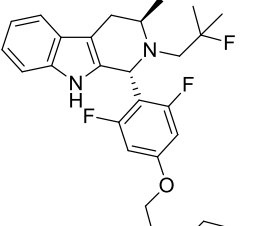
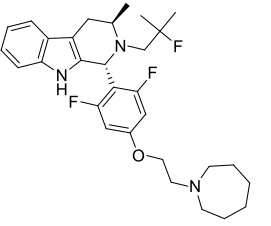
[00157] Uma solução de 1 a 5 (50 mg, 0,08 mmol), 3-(fluorometil)azetidina (20,47 mg, 0,23 mmol) e carbonato de céσιο (41,5 mg, 0,13 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi agitada a 80°C por 12 horas.

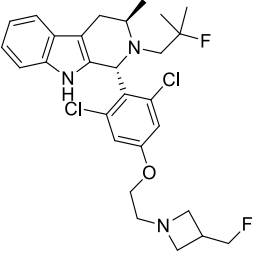
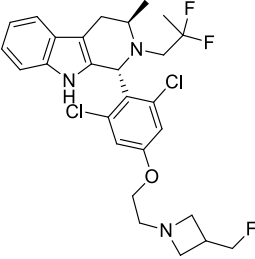
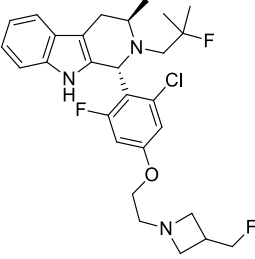
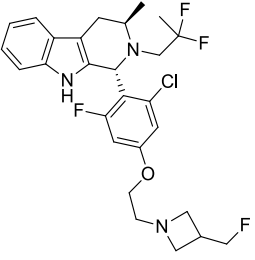
Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1/100 a 1/5) com a finalidade de proporcionar o produto desejado (19,7 mg, 46%). LCMS (ES, m/z): 508,4. <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7,41, d, J = 6,9 Hz, 1H, 7,19 a 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 a 6,95 (m, 2H) 6,64. 6,59 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,18 a 4,10 (m, 4 H), 3,96 a 3,90 (m, 2H), 3,57 a 3,55 (m, 1H), 3,44 a 3,41 (m, 2H), 3,31 a 3,10 (m, 1H), 3,10 a 2,95 (m, 2H)., 2,65 a 2,60 (m, 2H), 1,42 (t, J = 18,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

[00158] Usando os procedimentos semelhantes descritos acima, foram preparados os seguintes compostos adicionais da presente invenção.

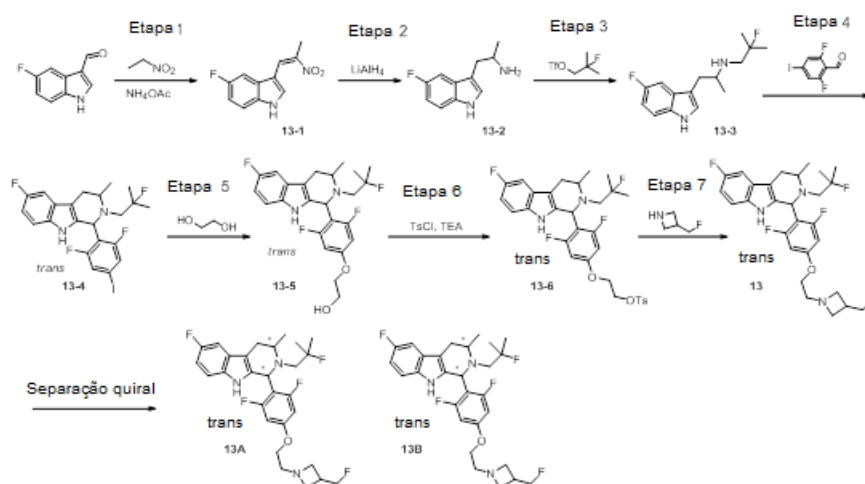
**Tabela 1: Derivados Exemplares do Composto 1**

Exemplo N <sup>o</sup> .	Composto	[M+H] <sup>+</sup>	HRMN
2		490,3	<sup>1</sup> HRMN (300MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 a 6,97 (m, 2H), 6,64 a 6,59 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 a 3,59 (m, 1H), 3,11 a 3,01 (m, 2H), 2,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,75 a 2,61 (m, 6H), 2,00 a 1,85 (m, 4H), 1,45 (t, J = 18,6 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
3		540,3	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,62-6,57 9m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,63 a 3,57 (m, 1H), 3,10 a 3,00 (m, 2H), 2,90 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,69 a 2,56 (m, 6H), 1,69 a 1,68 (m, 4H), 1,52 a 1,46 (m, 2H), 1,43 (t, J = 18,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo N°.	Composto	[M+H] <sup>+</sup>	HRMN
4		518,3	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2 H), 6,62-6,57 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,66 a 3,56 (m, 1H), 3,13 a 2,96 (m, 4H), 2,85 a 2,8 1m, 4H), 2,69 a 2,59 (m, 2H), 1,72 a 1,67 (m, 8H), 1,43 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3 H) 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).
5		504,4	<sup>1</sup> HRMN (300MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,40 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,38 a 7,37 (m, 1 H), 7,19 a 6,94 (m, 2 H), 6,51 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2 H), 5,18 (s, 1 H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 4,39 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2 H), 3,70 a 3,58 (m, 1 H), 3,51 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2 H), 3,20 (t, <i>J</i> = 6,9. Hz, 2 H), 3,01 a 2,95 (m, 1 H), 2,90 a 2,84 (m, 4 H), 2,62 a 2,55 (m, 1 H), 2,45 a 2,37 (m, 1 H), 1,20 a 1,08 (m, 9 H).
6		486,4	<sup>1</sup> HRMN (300MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,40 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,38 a 7,37 (m, 1 H), 7,18 a 6,94 (m, 2 H), 6,57 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2 H), 5,18 (s, 1 H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2 H), 3,70 a 3,58 (m, 1 H), 3,07 a 2,84 (m, 4 H), 2,70 a 2,55 (m, 5 H), 2,46 a 2,32 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H), 1,20 a 1,08 (m, 9 H).
7		500,5	<sup>1</sup> HRMN (300MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,43 a 7,40 (m, 1 H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,06 a 6,95 (m, 2H), 6,60 a 6,54 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2 H), 3,70 a 3,58 (m, 1 H), 3,07 a 2,80 (m, 4 H), 2,76 a 2,57 (m, 5 H), 2,46 a 2,32 (m, 1 H), 1,65 a 1,62 (m, 4 H), 1,50 a 1,48 (m, 2 H), 1,20 a 1,08 (m, 9 H).
8		514,5	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,04 a 6,95 (m, 2 H), 6,56 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2 H), 5,20 (s, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2 H), 3,73 a 3,66 (m, 1 H), 3,09 a 2,90 (m, 1 H), 2,84 a 2,81 (m, 3H), 2,87 a 2,71 (m, 4 H), 2,61 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 2,49 a 2,35 (m, 1 H), 1,69 a 1,64 (m, 8 H), 1,23 a 1,11 (m, 9 H).

Exemplo N°.	Composto	[M+H] <sup>+</sup>	HRMN
9		536,2	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) δ 7,39 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2 H), 3,85 a 3,75 (m, 1H), 3,50 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,21 a 3,13 (m, 3H), 2,97 (t, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 2,86 a 2,83 (m, 3H), 2,63 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 2,37 a 2,22 (m, 1H), 1,21 a 1,06 (m, 9 H).
10		540,4	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) δ 7,54 a 7,51 (m, 1 H), 7,26 a 7,20 (m, 2 H), 7,16 a 7,09 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,66 (s, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,02 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2 H), 3,78 a 3,69 (m, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,28 a 3,05 (m, 4 H), 2,93 (s, 3H), 2,73 -2,64 (m, 1H), 2,60 a 2,48 (m, 1H), 1,45 (t, <i>J</i> = 18,9 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).
11		520,2	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,38 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 6,3 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1 H) , 7,16 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 6,3 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1 H), 6,98 a 6,93 (m, 2H ) 6,83 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 6,64 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 12,0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H ), 4,39 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2 H), 3,80 a 3,72 (m, 1 H), 3,54 a 3,52 (m, 2 H), 3,20 a 3,10 (m, 3 H), 2,95 a 2,84 (m, 4 H), 2,60 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1 H), 2,40 a 2,25 (m, 1H), 1,14 a 1,06 (m, 9 H).
12		524,2	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 7,55 a 7,52 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,25 a 7,22 (m, 1 H), 7,16 a 7,09 (m, 2 H), 6,79 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 3 Hz, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 5,41 (s, 1 H), 4,61 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1 H), 4,45(d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1 H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2 H), 3,74 a 3,67 (m, 1 H), 3,52(t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2 H), 3,18 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,12 a 3,04 (m, 1H), 2,85 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3 H), 2,70 a 2,53 (m, 2 H), 1,42 (t, <i>J</i> = 18,9 Hz, 3 H), 1,15(d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).

## Exemplo 2: Síntese dos Compostos 13B e Derivados dos mesmos



### Etapa 1. Síntese de 13-1

[00159] A uma solução de 5-flúor-1H-indol-3-carbaldeído (2,0 g, 12,3 mmols, 1,00 equiv) em tolueno (20 mL) foram adicionados acetato de amônio (1,14 g, 14,8 mmols, 1,20 equiv) e nitroetano (24 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a 130°C durante 5 horas. O sólido foi filtrado e o bolo de filtração foi lavado com acetato de etila (10 mL x 3). O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi diluído com água (40 mL) e extraído com acetato de etila (35 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (40 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar 5-flúor-3-[(1Z)-2-nitroprop-1-en-1-il]-1H-indol (2,23 g, 83%) como um sólido amarelo.

### Etapa 2. Síntese de 13-2

[00160] A uma solução de 5-flúor-3-[(1Z)-2-nitroprop-1-en-1-il]-1H-indol (2,0 g, 9,1 mmols, 1,00 equiv) em tetra-hidrofurano (50 mL). Adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (1,37 g, 36,0 mmols, 4,00 equiv.) a 0°C e agitou-se a mistura da reação a 65°C durante uma hora. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a reação foi extinta por meio da adição de água (1,4 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio (4,2 mL, 10%). O sólido foi removido por meio da

filtração e o bolo de filtração foi lavado com tetra-hidrofurano (15 mL x 3). O filtrado foi concentrado a vácuo com a finalidade de proporcionar 1-(5-flúor-1H-indol-3-il)propan-2-amina (1,8 g, 102%) como um óleo castanho.

### Etapa 3. Síntese de 13-3

[00161] A uma solução de 1-(5-flúor-1H-indol-3-il)propan-2-amina (1,0 g, 5,2 mmols, 1,00 equiv) em 1,4-dioxano (24 mL) foram adicionados N,N-di-isopropiletilamina (1,01 g, 7,8 mmols, 1,50 equiv) e trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (1,28 g, 5,7 mmols, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada a 70°C durante todo o período da noite. A reação foi extinta por meio da adição de água (30 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 4) como eluente com a finalidade de proporcionar [1-(5-flúor-1H-indol-3-il)propan-2-il] (2-flúor- 2-metilpropil)amina (610 mg, 44%) como um sólido castanho.

### Etapa 4. Síntese de 13-4

[00162] A uma solução de [1-(5- flúor-1H-indol-3-il)propan-2-il](2-flúor-2-metilpropil)amina (510 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv) em tolueno (20 mL) foram adicionados ácido acídico (460 mg, 7,67 mmols, 4,00 equiv) e 2,6-diflúor-4-iodobenzaldeído (514 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada a 80°C durante todo o período da noite. A reação foi extinta por meio da adição de água (15 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:50) como eluente com a finalidade de proporcionar 1-(2,6-diflúor-4-

iodofenil)-6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol (800 mg, 81%) como um sólido amarelo claro.

#### Etapa 5. Síntese de 13-5

[00163] A uma solução de 1-(2,6-diflúor-4-iodofenil)-6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol (680 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv) em etilenoglicol (20 mL) sob proteção de N<sub>2</sub> foram adicionados carbonato de cálcio (859 mg, 2,64 mmols, 2,00 equiv) e iodeto cuproso (126 mg, 0,66 mmols, 0,50 equiv.). A solução resultante foi agitada durante todo o período da noite a 100°C e a reação foi resfriada até à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi neutralizada por meio da adição de água (20 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (40 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 1) como eluente com a finalidade de proporcionar 2-[3,5-diflúor-4-[6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropila)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-1-il]fenóxi]etan-1-ol (600 mg, 101%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

#### Etapa 6. Síntese de 13-6

[00164] A uma solução de 2-[3,5-diflúor-4-[6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-1-il]fenóxi]etan-1-ol (550 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano (16 mL) adicionou-se trietilamina (247 mg, 2,44 mmols, 2,00 equiv) e N,N-dimetilamino-piridina (15 mg, 0,12 mmol, 0,10 equiv.) sob N<sub>2</sub>. O cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfenila (280 mg, 1,45 mmol, 1,20 eq) foi adicionado a 0°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A reação foi extinta por meio da adição de água (15 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (20 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL x 3), seca sobre

sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 5) como eluente com a finalidade de proporcionar 4-metilbenzeno-1-sulfonato de 2-[3,5-diflúor-4-[6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropila)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-1-il]fenóxi]etila (400 mg, 54%) como amarelo claro óleo.

#### Etapa 7. Síntese de 13

[00165] A uma solução de 4-metilbenzeno-1-sulfonato de 2-[3,5-diflúor-4-[6-flúor-2-(2-flúor-2-metilpropil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]-indol-1-il]fenóxi]etila (300 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv) em acetonitrila (18 mL) foi adicionado carbonato de cézio (1,13 g, 3,48 mmols, 7,00 equiv) sob N<sub>2</sub>. Trifluoroacetila de 3-(fluorometil)azetidina (462 mg, 2,48 mmols, 5,00 equiv) foi então adicionado a 0°C. A solução resultante foi agitada a 80°C durante todo o período da noite. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e a reação foi extinta por meio da adição de água (20 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa [Coluna, Xbridge, RP18, 19 \* 150 mm; fase móvel, A: NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> (aq) (5 mmols/L), B: acetonitrila (70% a 90% em 8 min); taxa, 25 mL/min; Detector, 254 nm] com a finalidade de se obter o composto 111 (100 mg, 38%) como um sólido branco. O composto 111 foi resolvido por HPLC preparativa quiral [Coluna Quiral, IA-3, 250 mm x 20 mm, 5 µm; fase móvel, A: hexano (91%), B: etanol (9%); taxa, 20 mL/min; Detector, 254 nm] com a finalidade de produzir 13 A (tempo de retenção: 13,91 minutos) e 13 B (tempo de retenção: 22,37 minutos).

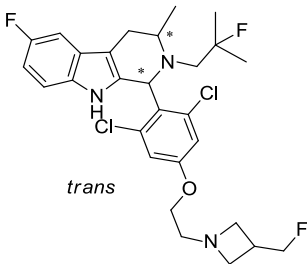
[00166] **13A**: 13,9 mg, sólido branco. HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% DEA)/IPA;

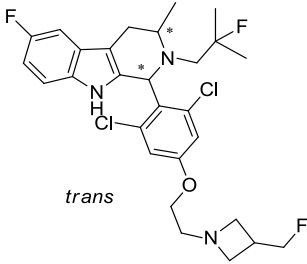
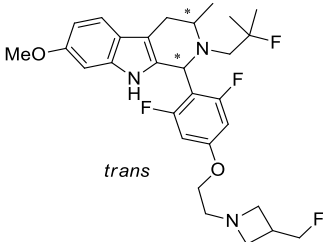
Gradiente : 10 % de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 7,22 min. LCMS (ES,  $m/z$ )  $[M+H]^+$ : 522,40.  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  7,13 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,07 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (td,  $J = 2,4$  Hz, 9,0 Hz, 1 H), 6,58 a 6,53 (m, 2 H), 5,19 (s, 1H), 4,58 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,42 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,01 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 3,71 a 3,65 (m, 1H), 3,55 (t,  $J = 10,0$  Hz, 2 H), 3,24 (t,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 3,06 a 2,99 (m, 1H), 2,91 a 2,86 (m, 3H), 2,57 (dd,  $J = 2,7$  Hz,  $J = 14,7$  Hz, 1H), 2,40 (dd,  $J = 15,0$  Hz,  $J = 26,4$  Hz, 1H), 1,23 a 1,10 (m, 9H).

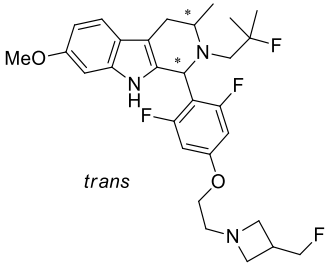
[00167] **13B**: 17,8 mg, sólido branco. HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% DEA)/IPA; Gradiente : 10% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 12,34 min. LCMS (ES,  $m/z$ )  $[M+H]^+$ : 522,40.  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  7,13 (dd,  $J = 4,2$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,07 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,77 (td,  $J = 2,4$  Hz, 9,0 Hz, 1 H), 6,58 a 6,53 (m, 2 H), 5,19 (s, 1H), 4,58 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,42 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 4,01 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 3,71 a 3,65 (m, 1H), 3,56 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 3,24 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 3,06 a 2,99 (m, 1H), 2,91 a 2,86 (m, 3H), 2,57 (dd,  $J = 2,7$  Hz,  $J = 14,7$  Hz, 1H), 2,40 (dd,  $J = 15,0$  Hz,  $J = 26,4$  Hz, 1H), 1,23 a 1,10 (m, 9H).

[00168] Usando os procedimentos similares descritos acima, os compostos adicionais seguintes da presente invenção foram preparados.

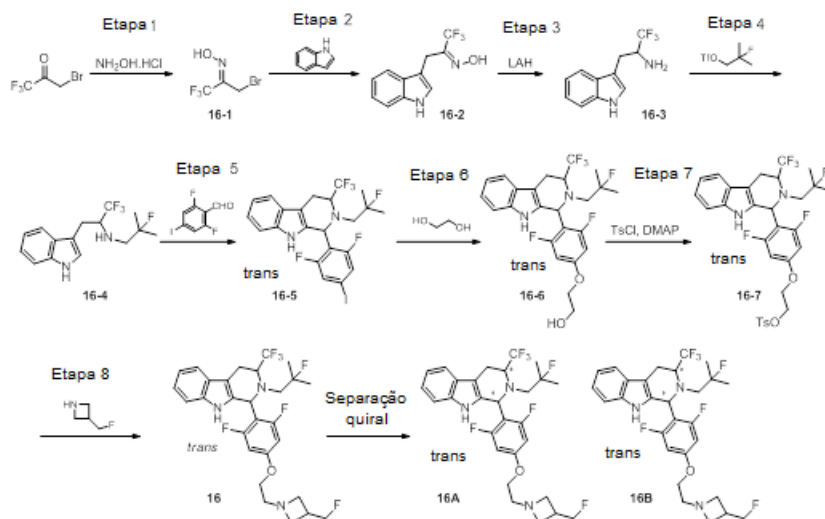
**Tabela 2: Derivados Exemplares de Compostos 13B**

Exemplo N°.	Composto	$[M+H]^+$	HRMN
14A		553,2	HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 30% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 2,70 min.

			<p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ10,39 (s, 1 H), 7,14 a 7,10 (m, 3 H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 a 6,76 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,58 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1 H), 4,42 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 4,08 a 3,95 (m, 2 H), 3,72 a 3,68 (m, 1 H), 3,35 a 3,26 (m, 4 H), 3,04 a 2,91 (m, 3 H), 2,76 a 2,56 (m, 3 H), 2,29 a 2,14 (m, 1 H), 1,16 a 1,09 (m, 9 H).</p>
14B	 <p><i>trans</i></p>	553,2	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 30% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,12 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ10,40 (s, 1 H), 7,15 a 7,10 (m, 3 H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 a 6,76 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 4,42 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 4,05 a 3,93 (m, 2 H), 3,72 a 3,65 (m, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 3,35 a 3,26 (m, 4 H), 3,09 a 2,86 (m, 3 H), 2,73 a 2,56 (m, 3 H), 2,29 a 2,14 (m, 1 H), 1,16 a 1,04 (m, 9 H).</p>
15A	 <p><i>trans</i></p>	534,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,53 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,38 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,78 a 6,74 (m, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz,</p>

			2H), 5,15 (s, 1 H), 4,65 a 4,38 (m, 2H), 4,12 a 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 a 3,18 (m, 4H), 3,17 a 2,70 (m, 6 H), 2,63 a 2,23 (m, 2H), 1,28 a 1,04 (m, 9H).
<b>15B</b>		534,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 4,77 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) : δ 7,38 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,81-6,72 (m, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 5,15 (s, 1 H), 4,67-4,39 (m, 2H), 4,25 a 3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 a 3,22 (m, 4 H), 3,19 a 2,74 (m, 6 H), 2,59 a 2,30 (m, 2H), 1,31 a 1,06 (m, 9H).</p>

### Exemplo 3: Síntese de Composto 16B



#### Etapa 1. Síntese de 16-1

[00169] A uma solução de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (10 g, 52,37 mmols) em triclorometano (60 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de NH<sub>2</sub>OH · HCl (5,46 g, 78,56 mmols) em

água (10 mL) gota a gota. A solução resultante foi agitada a 65°C durante 24 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (30 mL) e extraída com diclorometano (40 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por destilação sob pressão reduzida (0,1 MP) e a fração foi recolhida a 70 a 80°C com a finalidade de dar o produto desejado (4,6 g, 43% de rendimento) como um óleo incolor.

### Etapa 2. Síntese de 16-2

[00170] A uma solução de (E)-N-(3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno) hidroxilamina (4 g, 19,42 mmols) em éter metil-terc-butílico (800 mL), foram adicionados 1H-indol (9,1 g, 77,68 mmols) e carbonato de sódio (12,5 g, 116,83 mmols). A solução resultante foi então agitada à temperatura ambiente durante 1 dia. Os sólidos foram filtrados e o bolo de filtração foi lavado com diclorometano (50 mL x 2). O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL x 2), seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (4 g, 85% de rendimento) como um óleo amarelo claro.

### Etapa 3. Síntese de 16-3

[00171] A uma solução de 16-2 (4 g, 16,52 mmols) em tetra-hidrofurano (100 mL) a 0°C, foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (2,6 g, 68,51 mmols) em porções. A mistura foi agitada a 0°C durante 10 min e depois a 70°C durante todo o período da noite. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e extinta por meio da adição de NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (200 mL). O sólido foi removido por meio da filtração e o bolo de filtração foi lavado com acetato de etila (100 mL x 2). O filtrado foi extraído com acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (200 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio

da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1/3) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (2,4 g, 64% de rendimento).

#### Etapa 4. Síntese de 16-4

[00172] A uma solução de 16-3 (264 mg, 1,16 mmol) e trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (430 mg, 1,92 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), foram adicionados 18-coroa- 6 (422 mg, 1,60 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (620 mg, 4,80 mmols). A solução resultante foi então agitada a 110°C durante 26 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e lavado com salmoura (30 mL x 2). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por Flash-Prep-HPLC com as seguintes condições [Coluna: sílica gel C18; Fase móvel: MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA)), 25% a 70% de MeCN; Detector: 254 nm] com a finalidade de dar o produto desejado (270 mg).

#### Etapa 5. Síntese de 16-5

[00173] Para uma solução de 16-4 (600 mg, 1,98 mmol) em tolueno (6 mL), adicionou-se 2,6-diflúor-4-iodobenzaldeído (590 mg, 2,20 mmols) e ácido acético (0,2 mL). A mistura da reação foi então agitada a 80°C durante 16 horas. Depois de resfriada, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1/29) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (600 mg, 55% de rendimento).

#### Etapa 6. Síntese de 16-6

[00174] A uma solução de 16-5 (600 mg, 1,09 mmol) em etano-1,2-diol (12 mL), foram adicionados 1,10-fenantrolina (20 mg, 0,11 mmol), CuI (105 mg, 0,55 mmol) e carbonato de cálcio (711 mg, 2,18 mmols). A mistura da reação foi agitada a 100°C durante duas horas. Depois

de resfriada, a mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 2) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (270 mg, 51% de rendimento).

#### Etapa 7. Síntese de 16-7

[00175] A uma solução de 16-6 (270 mg, 0,56 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL), foram adicionados cloreto de p-toluenossulfenila (128 mg, 0,67 mmol), 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol), e trietilamina (68 mg, 0,67 mmol). A mistura da reação foi agitada a 30°C durante 16 horas antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (2: 1) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (120 mg, 34% de rendimento).

#### Etapa 8. Síntese de 16

[00176] A uma solução de 3-(fluorometil)azetidina (261 mg, 1,39 mmol) em acetonitrila (10 mL), adicionou-se carbonato de céσιο (1,02 g, 3,13 mmols) e 16-7 (100 mg, 0,16 mmol). A mistura da reação foi agitada a 80°C durante 16 horas. Depois de resfriar, os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por Flash-Prep-HPLC [Coluna, sílica gel C18; Fase móvel (A: H<sub>2</sub>O (0,05% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN), 40% de MeCN até 69% de MeCN em 10 min; taxa: 80 mL/min; Detector, UV 254 nm]. O produto em bruto foi então purificado por meio da Preparação de HPLC [Coluna, Xbridge RP C18, 19 x 150 nm; Fase móvel (A: H<sub>2</sub>O (0,05% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN), MeCN = 50% para MeCN = 80% em 8 min, taxa: 25 mL/min; Detector, UV 254 nm] com a finalidade de produzir o produto desejado como racemato (25 mg, 29% de rendimento).

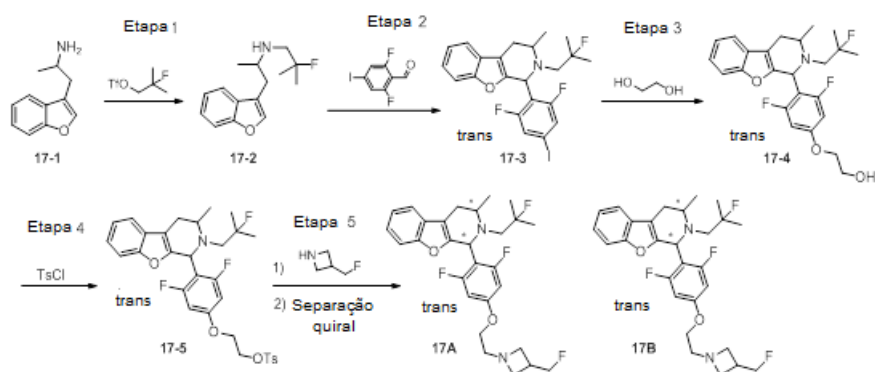
[00177] O produto racêmico 16 foi resolvido por Preparação Quiral

de HPLC [Coluna, IA; Fase móvel, 12% de etanol/hexano (0,1% de dietilamina); 20 mL/min; 18 min; Detector, 254 nm] com a finalidade de fornecer os produtos desejados.

[00178] Composto **16A**: Tempo de retenção = 7,7 min. LCMS (ES, m/z): 558,20 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,06-6,96 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 5,52 (s, 1 H), 4,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,28 a 4,16 (m, 1 H), 4,01 a 3,98 (m, 2 H), 3,63 a 3,47 (m, 2 H), 3,37 a 3,22 (m, 4 H), 3,19 a 3,02 (m, 2 H), 2,91 a 2,59 (m, 3 H), 1,28 a 1,09 (m, 6 H).

[00179] Composto **16B**: Tempo de retenção = 14,5 min. LCMS (ES, m/z): 558,20 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,05-6,96 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 2 H), 5,52 (s, 1 H), 4,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,28 a 4,02 (m, 1 H), 4,01 a 3,98 (m, 2 H), 3,58 a 3,53 (m, 2 H), 3,34 a 3,25 (m, 4 H), 3,13 a 3,10 (m, 2 H), 2,92 a 2,88 (m, 2 H), 2,73 a 2,59 (m, 1 H), 1,28 a 1,09 (m, 6H).

#### Exemplo 4: Síntese de Compostos 17A e 17B e Derivados dos mesmos



#### Etapa 1. Síntese de 17-2

[00180] A uma solução de 1-(1-benzofuran-3-il)propan-2-amina (1,2 g, 6,85 mmols) em 1,4-dioxano (40 mL), adicionou-se N,N-di-

isopropiletilamina (2,6 g, 20,12 mmols) e trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (1,54 g, 6,87 mmols). A solução resultante foi agitada a 75°C durante 16 horas. Depois de resfriada, a mistura foi diluída com água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (1,5 g, 88% de rendimento).

#### Etapa 2. Síntese de 17-3

[00181] A uma mistura de 17-2 (820 mg, 3,29 mmols) em tolueno (30 mL), foram adicionados ácido acético (593 mg, 9,88 mmols) e 2,6-diflúor-4-iodobenzaldeído (883 mg, 3,29 mmols). A solução resultante foi agitada a 100°C durante 2 dias. Depois de resfriada, a mistura foi diluída com água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (0,3 g, 18% de rendimento).

#### Etapa 3. Síntese de 17-4

[00182] A uma mistura de 17-3 (300 mg, 0,60 mmol) em etano-1,2-diol (10 mL), adicionou-se carbonato de céσιο (585 mg, 1,80 mmol) e iodeto de cobre (I) (114,2 mg). A solução resultante foi agitada a 100°C durante todo o período da noite. Depois de resfriada, a mistura foi diluída com solução saturada de cloreto de amônio (30 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (30 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (150 mg, 58% de rendimento).

#### Etapa 4. Síntese de 17-5

[00183] A uma solução de 17-4 (150 mg, 0,35 mmol) em diclorometano (10 mL), foram adicionados trietilamina (35 mg, 0,35 mmol), cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfenila (79 mg, 0,41 mmol) e 4-

dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante todo o período da noite. A reação foi então extinta por água (30 mL). A solução resultante foi extraída com diclorometano (20 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 3) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (0,17 g, 84% de rendimento).

#### Etapa 5. Síntese de 17A e 17B

[00184] Para uma solução de 17-5 (170 mg, 0,29 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionados 3-(fluorometil)azetidina (103 mg, 1,16 mmol) e carbonato de céσιο (376 mg, 1,14 mmol). A solução resultante foi agitada a 80°C durante todo o período da noite. Depois de resfriada, a mistura foi diluída com água gelada (30 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da Preparação de HPLC [Coluna: C18; Fase móvel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); Gradiente: 70% a 86% de MeCN, 8 min; Detectado: 254 nm] com a finalidade de dar o racemato 17 (30 mg, 21% de rendimento) como um sólido branco.

[00185] O racemato de 17 foi resolvido por meio da Preparação Quiral de HPLC [Coluna: AD-H; Fase Móvel: Hex/EtOH; Gradiente: 13% de EtOH, 18 min; Taxa: 20 mL/min; Detector: 254 nm] com a finalidade de fornecer os produtos desejados.

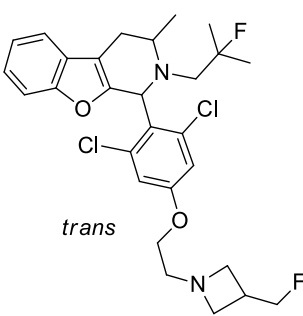
[00186] Composto **17A**: HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,03 min. LC-MS (ES, m/z): 505,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,49

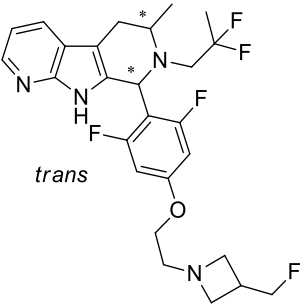
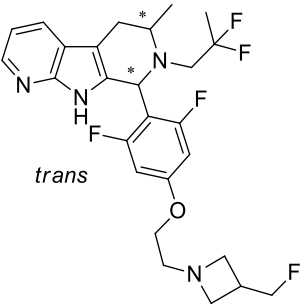
a 7,46 (m, 1 H), 7,32 a 7,29 (m, 1 H), 7,21-7,18 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 4,55 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 4,40 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,01 a 3,98 (m, 2 H), 3,90 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 3,69 a 3,51 (m, 2 H), 3,32 a 3,19 (m, 2 H), 2,97 a 2,86 (m, 5 H), 2,86 a 2,57 (m, 1 H), 2,53 a 2,38 (m, 1 H), 1,28 a 1,10 (m, 9 H).

[00187] Composto **17B**: HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 5,20 min. LC-MS (ES, m/z): 505,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,47 (s, 1 H), 7,30 a 7,19 (m, 3 H), 6,54 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 4,55 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,56 a 3,51 (m, 2 H), 3,31 a 3,20 (m, 2 H), 3,07 a 2,88(m, 5 H), 2,67 a 2,33 (m, 2 H), 1,63 a 1,40 (m, 9 H).

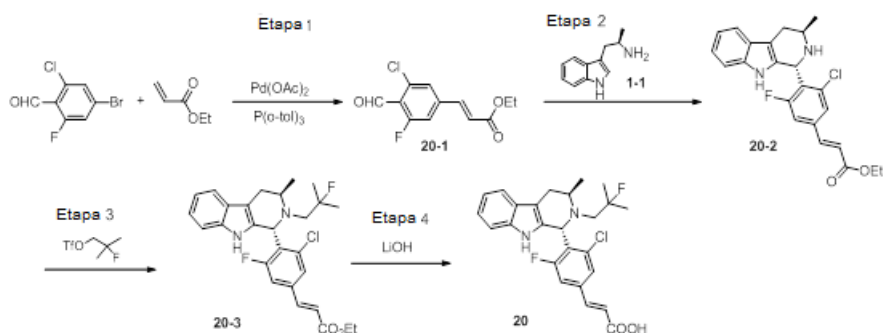
[00188] Usando os procedimentos similares descritos acima, os compostos adicionais seguintes da presente invenção foram preparados.

**Tabela 3: Derivados Exemplares de Composto 17A e Composto 17B**

Exemplo N°.	Composto	[M+H] <sup>+</sup>	HRMN
18		537,5	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) δ 7,47 a 7,44 (m, 1 H), 7,30 a 7,27 (m, 1 H), 7,19 a 7,17 (m, 2 H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 4,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,4 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H)), 4,03 a 4,00 (m, 2 H), 3,87 a 3,84 (m, 1 H), 3,56 a 3,51 (m, 2 H), 3,30 a 3,20 (m, 2 H), 3,11 a 3,07 (m, 1 H), 3,04 a 2,90(m, 1 H), 2,88 a 2,78 (m, 3 H), 2,59 (d, $J = 15,3$ Hz, 1 H), 2,36 a 2,22 (m, 1 H), 1,37 a 0,90 (m, 9 H).

<p><b>19A</b></p>	 <p><i>trans</i></p>	<p>509,4</p>	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente: 70% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 12,27 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 8,79 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,07 a 7,03 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,26 a 3,90 (m, 4H), 3,68 a 3,58 (m, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,09 a 3,00 (m, 2H), 2,67 a 2,57 (m, 2H), 1,45 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).</p>
<p><b>19B</b></p>	 <p><i>trans</i></p>	<p>509,4</p>	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradient : 70% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 16,92 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 8,86 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,06 a 7,02 (m, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 4,26 a 3,95 (m, 4H), 3,63 a 3,59 (m, 3H), 3,24 a 3,00 (m, 4H), 2,72 a 2,17 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).</p>

### Exemplo 5: Síntese de Composto 20



### Etapa 1. Síntese de 20-1

[00189] A uma solução de 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzaldeído (1,0 g, 4,21 mmols) em N,N-dimetilformamida (30 mL), adicionou-se trietilamina (840 mg, 8,30 mmols), acetato de paládio (47 mg, 0,21 mmol), P (o-tol) 3 (130 mg, 0,43 mmol) e etilprop-2-enoato (630 mg, 6,29 mmols). A mistura da reação foi então purgada três vezes com nitrogênio e agitada a 100°C durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura da reação foi então extinta por meio da adição de água gelada. A mistura foi extraída com diclorometano (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (30 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1/5) como o eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (0,8 g, 74% de rendimento).

### Etapa 2. Síntese de 20-2

[00190] A uma solução de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (340 mg, 1,95 mmols) em tolueno (10 mL), foram adicionados etila (2E)-3-(3-cloro-5-flúor-4-formilfenil)prop-2-enoato (600 mg, 2,34 mmols) e ácido acídico (230 mg, 3,83 mmols). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante todo o período da noite, depois resfriada até à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (2/5) com a finalidade de proporcionar o produto desejado (0,7 g, 87%

de rendimento).

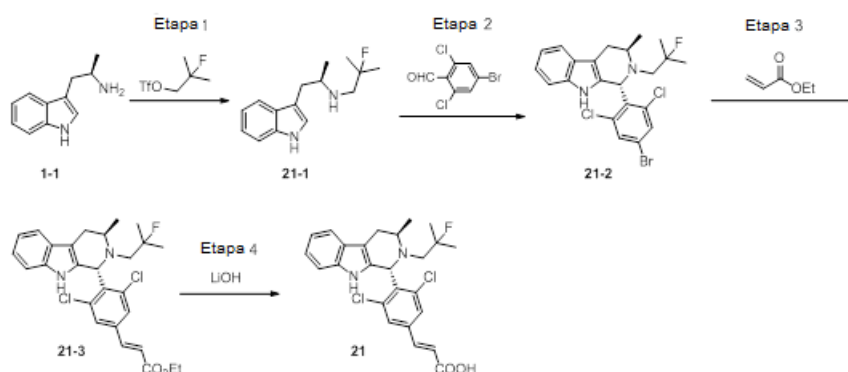
### Etapa 3. Síntese de 20-3

[00191] A uma solução de etila 20-2 (700 mg, 1,70 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL), foram adicionados N,N-di-isopropiletilamina (1,09 g, 8,43 mmols) e 2-flúor-2- trifluorometanossulfonato de metilpropila (1,14 g, 5,09 mmols). A mistura da reação foi agitada a 120°C durante todo o período da noite, depois resfriada para a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da Preparação de HPLC [Coluna: SunFire Prep C18, 5 um, 19 \* 150 mm; Fase móvel: MeCN/água (0,1% de FA); Gradiente: 71% a 86% de MeCN, 6 min, 25 mL/min; Detector: 220 nm] com a finalidade de dar o produto desejado (0,25 g, 30% de rendimento).

### Etapa 4. Síntese de 20

[00192] A uma solução de etila 20-3 (250 mg, 0,51 mmols) em tetra-hidrofurano (30 mL) e água (3 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (25 mg, 1,04 mmol). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante todo o período da noite e depois concentrada a vácuo. O pH do resíduo foi ajustado para 5-6 com cloreto de hidrogênio (1 N). A reação foi extraída com diclorometano (30 mL x 3). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeCN/H<sub>2</sub>O e seco por meio da liofilização com a finalidade de proporcionar o produto desejado (75,4 mg, 32% de rendimento). LCMS (ES, m/z): 459,16 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 12,55 (br s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 a 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 a 6,92 (m, 2H), 6,69 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,68 a 3,61 (m, 1H), 3,08 a 2,90 (m, 2H), 2,64 a 2,59 (m, 1H), 2,50 a 2,20 (m, 1H), 1,16 a 1,05 (m, 9H).

### **Exemplo 6: Síntese do Composto 21**



### Etapa 1. Síntese de 21-1

[00193] A uma solução de (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (700 mg, 4,02 mmols) e trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (1,082 g, 4,80 mmols) em 1,4-dioxano (10 mL), adicionou-se N,N-di-isopropiletilamina (1,56 g, 12,06 mmols). A solução resultante foi agitada a 70°C durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (830 mg, 83% de rendimento).

### Etapa 2. Síntese de 21-2

[00194] Uma solução de 21-1 (830 mg, 3,34 mmols), 4-bromo-2,6-diclorobenzaldeído (710 mg, 2,80 mmols) e ácido acético (350 mg, 5,83 mmols) em tolueno (10 mL) foi agitada a 80°C durante todo o período da noite. A mistura foi então resfriada até à temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (1 g, 74% de rendimento).

### Etapa 3. Síntese de 21-3

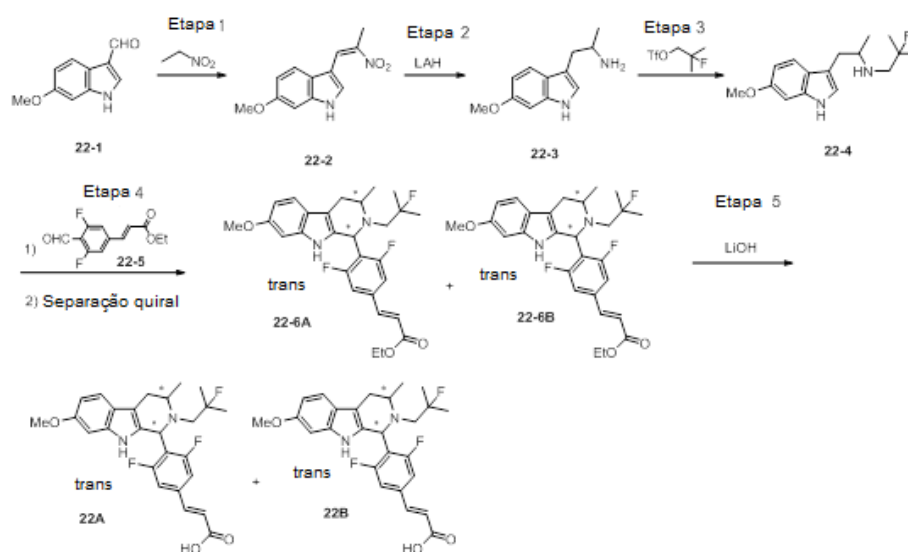
[00195] Uma solução de 21-2 (100 mg, 0,21 mmol), etil-prop-2-enoato (31 mg, 0,31 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (95 mg, 0,42 mmol), Ph<sub>3</sub>P (110

mg), e trietilamina (42 mg, 0,42 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi agitada a 100°C durante 48 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por meio da Preparação de HPLC com a seguinte condição [Coluna: X Bridge Shield RP18 OBD, 5µm, 19 x 150 mm; Fase móvel A: Água (0,05% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase Móvel B: MeCN; Gradiente: 25% de MeCN a 54% em 8 min; Detector: UV 254 nm] com a finalidade de dar o produto desejado (76 mg, 73% de rendimento).

#### Etapa 4. Síntese de 21

[00196] A uma solução de 21-3 (76 mg, 0,15 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) e água (1 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (13 mg, 0,31 mmol). A solução resultante foi agitada a 25°C durante 15 horas. A mistura foi então diluída com água (20 mL). O pH da solução foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio (1 N) e extraído com acetato de etila (50 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila/água e seco por liofilização com a finalidade de proporcionar o produto desejado (15,6 mg, 22% de rendimento). LCMS (ES, m/z): 476,38 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, ppm): δ 7,66 (s, 1H), 7,44 a 7,34 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 1,8, 6,6 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,87 a 3,83 (m, 1H), 3,22 a 3,19 (m, 1H), 3,16 a 2,97 (m, 1H), 2,68 a 2,64 (m, 1H), 2,37 a 2,22 (m, 1H), 1,14 a 1,11 (m, 6H), 1,09 (d, J = 10,2 Hz). 3 H).

#### **Exemplo 7: Síntese do Composto 22**



### Etapa 1. Síntese de 22-2

[00197] A uma solução de 6-metóxi-1H-indol-3-carbaldeído (2 g, 11,42 mmols) em tolueno (20 mL), foram adicionados ácido acético (4,4 g, 57,08 mmols) e nitroetano (10 mL). A solução resultante foi agitada a 130°C durante 6 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo. A solução resultante foi diluída com acetato de etila (100 mL). A mistura foi lavada com água (100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (2,5 g, em bruto).

### Etapa 2. Síntese de 22-3

[00198] A uma solução de 22-2 (2,5 g, 10,76 mmols) em tetra-hidrofurano (100 mL) adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (1,63 g, 42,95 mmols) em porções a 0°C. A solução resultante foi então agitada a 65°C durante 4 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a reação foi então extinta por meio da adição de água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água (100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (1,5 g, em bruto).

### Etapa 3. Síntese de 22-4

[00199] Uma mistura de 1-(6-metóxi-1H-indol-3-il)propan-2-amina (1,5 g, 7,34 mmols), trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (1,8 g, 8,03 mmols), e N,N-di-isopropiletilamina (1,05 g, 8,08 mmols) em dioxano (20 mL) foi agitada a 70°C por 12 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1/10 a 1/1) com a finalidade de proporcionar o produto desejado (1 g, 49% de rendimento).

### Etapa 4. Síntese de 22-6A e 22-6B

[00200] Uma mistura de (2-flúor-2-metilpropil)[1-(6-metóxi-1H-indol-3-il)propan-2-il]amina (1 g, 3,59 mmols), (2E)-3-(3,5-diflúor-4-formilfenil)prop-2-enoato de etila (860 mg, 3,58 mmols) e ácido acídico (1 mL) em tolueno (10 mL) foi agitado a 80°C durante 12 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio da coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1/100 a 1/10) com a finalidade de proporcionar o produto desejado como um racemato (750 mg). O racemato foi separado por meio da Preparação Quiral de HPLC [Coluna, IA; Fase móvel: Hex: EtOH = 80: 20, 20 mL/min; Detector: UV = 254 nm] com a finalidade de dar 22-6A (RT = 4,45 min) como um sólido branco e 22-6B (RT = 9,27 min) como um sólido branco.

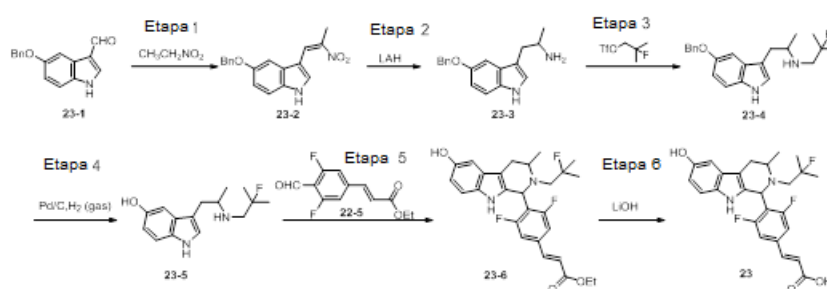
### Etapa 5. Síntese de 22A e 22B

[00201] A uma solução de 22-6A (30 mg, 0,06 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) e água (0,5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio

(4,32 mg, 0,18 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 H, depois diluída com água (5 mL). O pH da solução foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio (1 N) e extraído com acetato de etila (5 mL x 3). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado 22A (12,5 mg, 44% de rendimento). LCMS (ES, m/z): 473,2 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,57 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,1 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 a 3,67 (m, 1H), 3,05 a 2,98 (m, 2H). 2,62 a 2,38 (m, 2H), 1,20 a 1,11 (m, 9H).

[00202] De maneira semelhante, a hidrólise de 22-6B para obter 22B. LCMS (ES, m/z): 473,2 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,57 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,29 a 7,18 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 a 3,67 (m, 1H), 3,05 a 2,98 (m, 2H), 2,62 a 2,38 (m, 2H), 1,20 a 1,11 (m, 9H).

### Exemplo 8: Síntese do Composto 23



#### Etapa 1. Síntese de 23-2

[00203] A uma solução de 5-(benzilóxi)-1H-indol-3-carbaldeído (2 g, 7,96 mmols) em tolueno (20 mL), foram adicionados nitroetano (24 mL) e acetato de amônio (600 mg, 8,00 mmols). A mistura foi então agitada a 130°C durante 4 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com

acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (2,45 g, em bruto).

#### Etapa 2. Síntese de 23-3

[00204] A uma solução de hidreto de alumínio e lítio (1,2 g, 31,62 mmols) em tetra-hidrofurano (30 mL), foi adicionado 5-(benzilóxi)-3-[(1Z)-2-nitroprop-1-en-1-ila]-1H-indol (2,45 g, 7,95 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL) gota a gota. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min e depois agitada a 65°C durante 5 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água salgada (100 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (2,2 g, em bruto).

#### Etapa 3. Síntese de 23-4

[00205] A uma solução de 1-[5-(benzilóxi)-1H-indol-3-il] propan-2-amina (1,2 g, 4,28 mmols) em 1,4-dioxano (30 mL), foram adicionados trifluorometanossulfonato de 2-flúor-2-metilpropila (960 mg, 4,28 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (770 mg). A mistura foi então agitada a 70°C durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (2/3) como eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (430 mg, 28% de rendimento).

#### Etapa 4. Síntese de 23-5

[00206] A uma solução de [1-[5-(benzilóxi)-1H-indol-3-il] propan-2-il] (2-flúor-2-metilpropil)amina (430 mg, 1,21 mmol) em metanol (20 mL)

foi adicionado paládio sobre carbono (100 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas sob atmosfera de hidrogênio (1 atm). A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (280 mg, 87% de rendimento).

#### Etapa 5. Síntese de 23-6

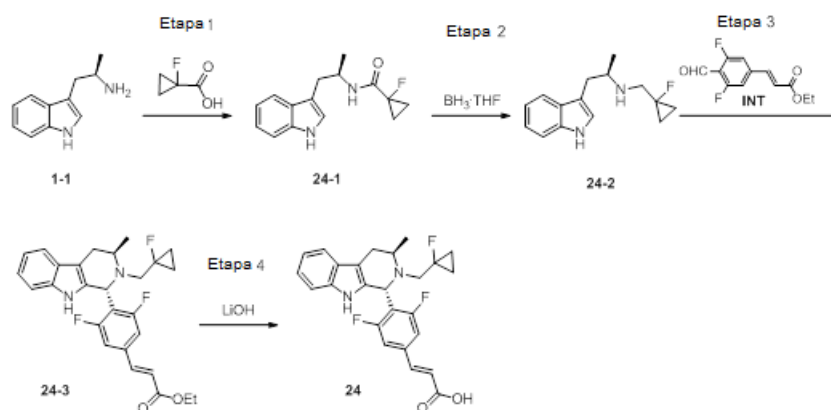
[00207] A uma solução de 3-[2-[(2-flúor-2-metilpropil)amino]propil]-1H-indol-5-ol (280 mg, 1,06 mmol) em tolueno (30 mL), foram adicionados (2E)-3-(3,5-diflúor-4-formilfenil)prop-2-enoato de etila (250 mg, 1,04 mmol) e ácido acético (200 mg, 3,33 mmols). A mistura foi então agitada a 80°C durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 3) como eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (180 mg, 36% de rendimento).

#### Etapa 6. Síntese de 23

[00208] A uma solução de 23-6 (100 mg, 0,21 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) e água (1 mL), foi adicionado hidróxido de lítio (10 mg, 0,42 mmol). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante todo o período da noite, depois foi diluída com água (20 mL). O pH da solução foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio (1 N) e extraído com acetato de etila (20 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo com a finalidade de proporcionar o produto desejado (11,9 mg, 13% de rendimento). LCMS (ES, m/z): 459,18 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz,

1H), 6,59 a 6,50 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,69 a 3,63 (m, 1H), 3,08 a 2,87 (m, 2H), 2,56 a 2,50 (m, 1H), 2,46 a 2,32 (m, 1H), 1,32 a 1,09 (m, 9H).

### Exemplo 9: Síntese do Composto 24 e os derivados dos mesmos



#### Etapa 1. Síntese de 24-1

[00209] A uma solução de ácido 1-fluorociclopropano-1-carboxílico (700 mg, 6,73 mmols) em N,N-dimetilformamida (10 mL), adicionou-se N,N-di-isopropiletilamina (1,5 g, 11,61 mmols), HATU (2,4 g, 6,32 mmols) e (2R)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (1 g, 5,74 mmols). Após agitação à temperatura ambiente durante todo o período da noite, a mistura foi então extinta por meio da adição de água gelada (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 3) como eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (600 mg, 40% de rendimento).

#### Etapa 2. Síntese de 24-2

[00210] Uma solução de 24-1 (600 mg, 2,30 mmols) em BH<sub>3</sub>.THF (1 M) (20 mL) foi aquecida a refluxo durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo, o resíduo foi dissolvido em metanol (20 mL), depois aquecido a refluxo durante todo o período da noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com água (100 mL) e extraído com acetato

de etila (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. A mistura em bruto foi purificada em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 2) como eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (350 mg, 62% de rendimento).

### Etapa 3. Síntese de 24-3

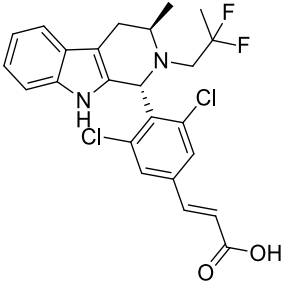
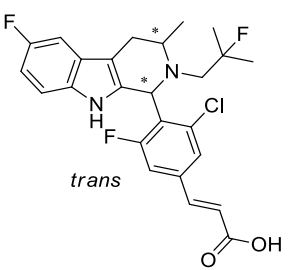
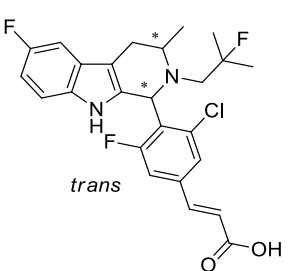
[00211] A uma solução de (R)-N-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina (350 mg, 1,42 mmol) e (2E)-3-(3,5-difluór-4-formilfenil)prop-2-enoato de etila (341,5 mg, 1,42 mmol) em tolueno (5 mL), adicionou-se ácido acídico (1 gota). Após agitação a 80°C durante duas horas, a mistura da reação foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 2) como o eluente com a finalidade de dar o produto desejado (120 mg, 18% de rendimento).

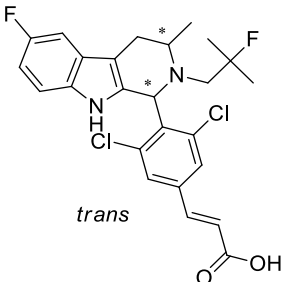
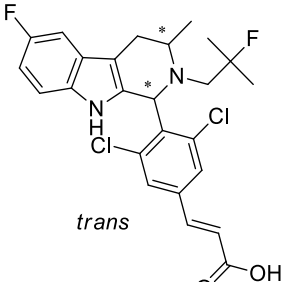
### Etapa 4. Síntese de 24

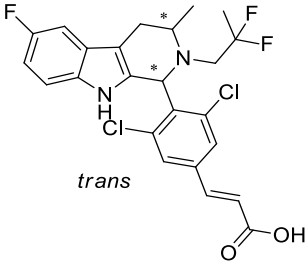
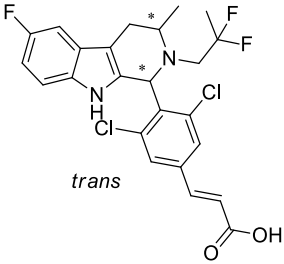
[00212] A uma solução de 24-3 (120 mg, 0,26 mmol) em tetra-hidrofurano (0,9 mL) e água (0,1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (12,3 mg, 0,51 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante todo o período da noite. O pH da solução foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio (1 N) e a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1: 1) como eluente com a finalidade de proporcionar o produto desejado (49,9 mg, 44% de rendimento). LRMS (ES, m/z): 441,30 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ12,50 (br s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,56 a 7,40 (m, 4H), 7,19 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,00 a 7,6,95 (m, 2H), 6,67 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,58 a 3,56 (m, 1H), 3,09 a 2,88 (m, 2H), 2,67 a 2,63 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5, 1 Hz, 3H) 0,94 a 0,89 (m, 2H), 0,56 a 0,51 (m, 2H).

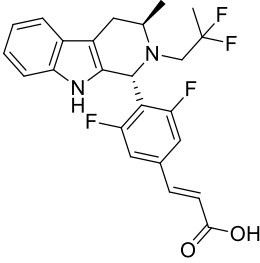
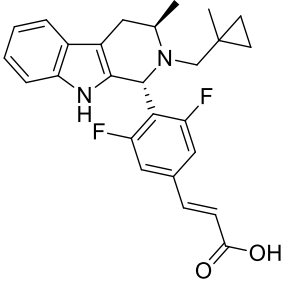
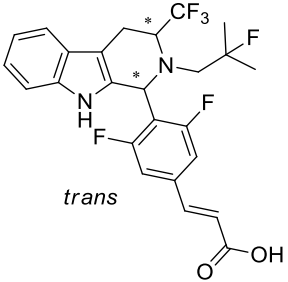
[00213] Usando os procedimentos semelhantes descritos acima, foram preparados os seguintes compostos adicionais da presente invenção.

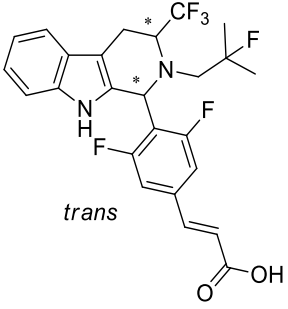
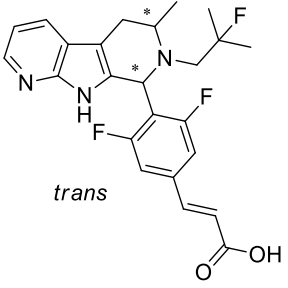
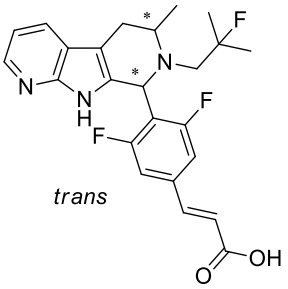
**Tabela 4: Derivados Exemplares do Composto 24**

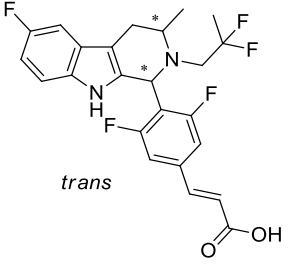
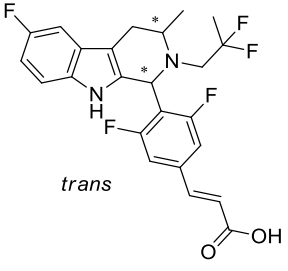
Exemplo N°.	Composto	[M+H] <sup>+</sup>	HRMN e HPLC quiral
25		479,3	<sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) δ 7,65 a 7,50 (m, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 7,15 a 7,08 (m, 2 H), 6,47 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,76 a 3,69 (m, 1 H), 3,25 a 3,07 (m, 2 H), 2,72 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1 H), 2,69 a 2,47 (m, 1 H), 1,45 (t, <i>J</i> = 18,9 Hz, 3 H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).
26A		477,9	HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,70 min.  <sup>1</sup> HRMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,47 a 7,42 (m, 2 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1 H), 7,12 a 7,03 (m, 2 H), 6,77 a 6,71 (m, 1 H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 3,81 a 3,77 (m, 1 H), 3,16 a 3,10 (m, 1 H), 3,07 a 2,95 (m, 1 H), 2,59 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1 H), 2,40 a 2,25 (m, 1 H), 1,16 (s, 3 H), 1,11 a 1,09 (m, 6 H)
26B		477,9	HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,17 min.

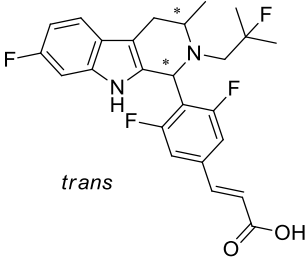
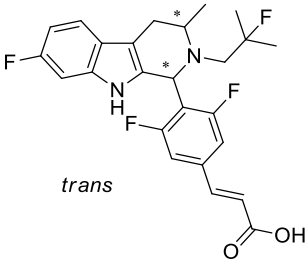
			<p><sup>1</sup>HMRN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7,70 a 7,58 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,17 a 7,08 (m, 3 H), 6,91 a 6,82 (m, 1 H), 6,43 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 3,76 a 3,66 (m, 1 H), 3,21 a 3,16 (m, 1 H), 3,02 a 2,88 (m, 1 H), 2,59 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1 H), 2,35 a 2,14 (m, 1 H), 1,25 (s, 3 H), 1,19 a 1,09 (m, 6 H).</p>
27A		493,3	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 10 % de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 4,19 min.</p> <p><sup>1</sup>HMRN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,64 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,37 a 7,32 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1 H), 7,12 a 7,02 (m, 2 H), 6,73 (dt, <i>J</i> = 2,4, 9,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,86 a 3,82 (m, 1 H), 3,18 a 2,96 (m, 2 H), 2,60 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1 H), 2,36 a 2,21 (m, 1 H), 1,20 a 1,07 (m, 9H).</p>
27B		493,3	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 10 % de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 11,72 min.</p> <p><sup>1</sup>HMRN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,65 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,12 a 7,02 (m, 2 H), 6,73 (dt, <i>J</i> = 2,4, 9,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,70 (s, 1</p>

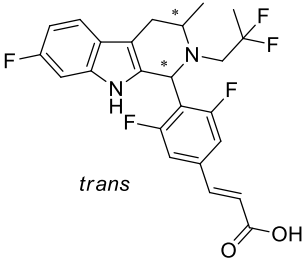
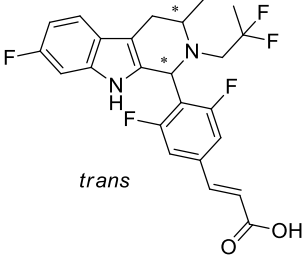
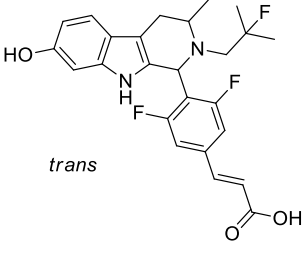
			H), 3,86 a 3,82 (m, 1 H), 3,17 a 2,96 (m, 2 H), 2,62 (d, $J = 14,7$ Hz, 1 H), 2,36 a 2,21 (m, 1 H), 1,21 a 1,08 (m, 9 H).
28A	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	497,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 5,21 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) <math>\delta</math> 7,80 (s, 1 H), 7,62 a 7,56 (m, 2H), 7,14 (dd, <math>J = 4,2</math> Hz, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 7,09 (dd, <math>J = 2,7</math> Hz, <math>J = 9,9</math> Hz, 1H), 6,78 (td, <math>J = 2,4</math> Hz, <math>J = 9,3</math> Hz, 1H), 6,61 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,79 a 3,71 (m, 1H), 3,22 a 3,14 (m, 2H), 2,72 a 2,67 (m, 1H), 2,64 a 2,53 (m, 1H), 1,43 (t, <math>J = 18,9</math> Hz, 3H), 1,19 (d, <math>J = 6,3</math> Hz, 3H).</p>
28B	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	497,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 10,04 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) <math>\delta</math> 7,80 (s, 1 H), 7,62 a 7,57 (m, 2H), 7,14 (dd, <math>J = 4,5</math> Hz, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 7,09 (dd, <math>J = 2,4</math> Hz, <math>J = 9,9</math> Hz, 1H), 6,79 (td, <math>J = 2,7</math> Hz, <math>J = 9,3</math> Hz, 1H), 6,61 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,79 a 3,71 (m, 1H), 3,22 a 3,10 (m, 2H), 2,72 a 2,67 (m, 1H), 2,65 a 2,54 (m, 1H), 1,43 (t, <math>J = 18,6</math> Hz, 3H), 1,19 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 3H).</p>

29A		<p><sup>1</sup>H-RMN: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ 12,57 (brs, 1 H), 10,61 (s, 1 H), 7,56 a 7,40 (m, 4 H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 7,04 a 6,93 (m, 2 H), 6,67 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,47 a 3,41 (m, 1 H), 3,18 a 3,04 (m, 1 H), 2,91 a 2,86 (m, 1 H), 2,64 a 2,51 (m, 2H), 1,53 a 1,41 (m, 3 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3 H).</p>
30		<p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10,53 (s, 1 H), 7,55 a 7,39 (m, 4 H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,02 a 6,92 (m, 2 H), 6,67 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 3,71 a 3,67 (m, 1 H), 2,97 a 2,91 (m, 1 H), 2,61 a 2,57 (m, 1 H), 2,30 (q, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2 H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,34 a 0,29 (m, 2 H), 0,19 a 0,11 (m, 2 H).</p>
31A		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,67 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,56 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,25 a 7,19 (m, 3 H), 7,07 a 6,92 (m, 2 H), 6,55 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 4,22 a 4,18 (m, 1 H), 3,17 a 3,13 (m, 2 H), 2,74 a 2,6 (m, 2 H), 1,4 a 1,12 (m, 6 H).</p>

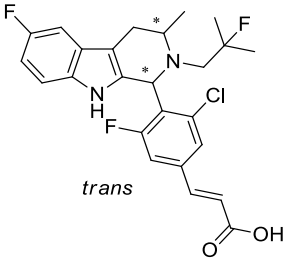
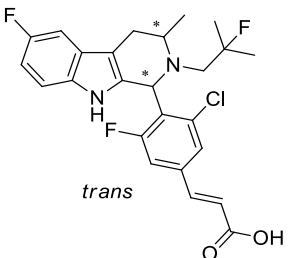
31B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 4,03 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,49 a 7,44 (m, 2 H), 7,22 a 7,19 (m, 3 H), 7,06 a 6,97 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 4,26 a 4,15 (m, 1 H), 3,17 a 3,08 (m, 2 H), 2,79 a 2,59 (m, 2 H), 1,44 a 1,12 (m, 6 H).</p>
32A		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 8,73 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8,11 a 8,09 (m, 1 H), 7,83 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 7,04 a 6,99 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,58 a 3,55 (m, 1 H), 2,93 a 2,80 (m, 2 H), 2,62 a 2,32 (m, 2 H), 1,26 a 1,05 (m, 9 H).</p>
32B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 11,3 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8,11 a 8,09 (m, 1 H),</p>

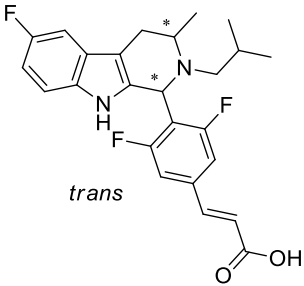
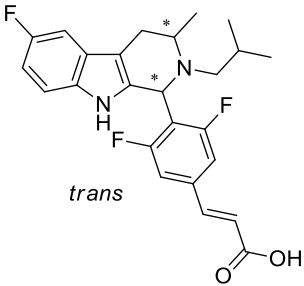
			7,84 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 10,5$ Hz, 2 H), 7,04 a 6,99 (m, 1 H), 6,68 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,58 a 3,55 (m, 1 H), 2,93 a 2,74 (m, 2 H), 2,62 a 2,28 (m, 2 H), 1,26 a 1,05 (m, 9 H).
33A	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	465,4	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 9,26 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm) : <math>\delta</math> 7,58 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 7,23 (d, <math>J = 10,2</math> Hz, 2 H), 7,15 a 7,06 (m, 2 H), 6,81 a 6,74 (m, 1 H), 6,54 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 3,58 a 3,55 (m, 1 H), 3,20 a 2,95 (m, 2 H), 2,71 a 2,57 (m, 2 H), 1,50 a 1,37 (m, 3 H), 1,14 (d, <math>J = 6,6</math> Hz, 3 H).</p>
33B	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	465,4	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 9,07 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm) <math>\delta</math> 7,44 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 7,20 a 7,05 (m, 4 H), 6,81 a 6,74 (m, 1 H), 6,54 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 3,58 a 3,55 (m, 1 H), 3,20 a 2,95 (m, 2 H), 2,71 a 2,57 (m, 2 H), 1,50 a 1,37 (m, 3 H), 1,14 (d, <math>J = 6,6</math> Hz, 3 H).</p>

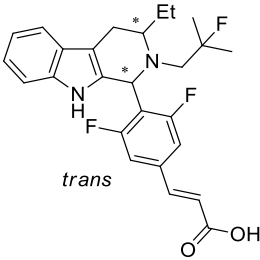
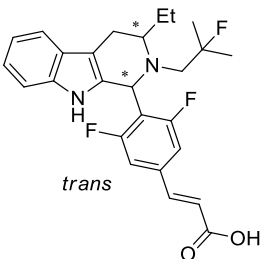
34A	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	<p>Chrial-Prep-HPLC [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 20 mL/min, Fase Móvel: Hexano/Etanol; Gradiente : 4% de EtOH; Taxa: 20 mL/min; 20 min; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 13,64 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,56 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 1 H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 5,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2 H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,9 Hz, 1 H), 6,78 a 6,71 (m, 1 H), 6,52 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz 1 H), 5,27 (s, 1 H), 3,75 a 3,66 (m, 1 H), 3,06 a 2,88 (m, 2 H), 2,62 a 2,56 (m, 1 H), 2,47 a 2,33 (m, 1 H), 1,20 a 1,05 (m, 9 H).</p>
34B	 <p style="text-align: center;"><i>trans</i></p>	<p>Chrial-Prep-HPLC [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 20 mL/min, Fase Móvel: Hexano/Etanol; Gradiente : 4% de EtOH; Taxa: 20 mL/min; 20 min; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 18,38 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,56 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz 1 H), 7,37 a 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2 H), 6,89 a 6,85 (dd, <i>J</i> = 2,4, 10,2 Hz, 1 H), 6,78 a 6,71 (m, 1 H), 6,52 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 3,75 a 3,65 (m, 1 H), 3,06 a 2,88 (m, 2 H), 2,62 a 2,56 (m, 1 H), 2,47 a 2,33 (m, 1 H), 1,23 a 1,09 (m, 9 H).</p>

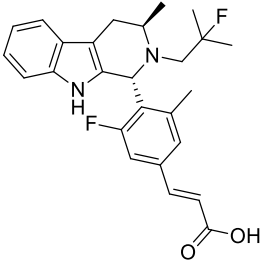
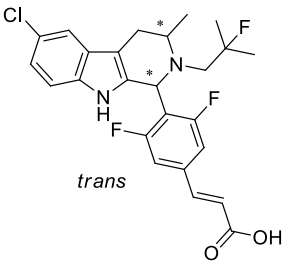
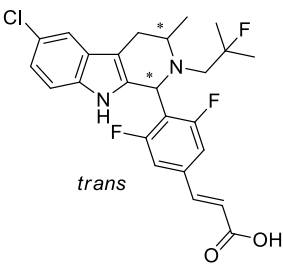
35A		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 10 % de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 7,59 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm): <math>\delta</math> 7,57(d, <math>J = 15,9</math> Hz 1 H), 7,36 (dd, <math>J = 2,4, 8,4</math> Hz, 1 H), 7,23 (d, <math>J = 9,9</math> Hz, 2 H), 6,89 (dd, <math>J = 2,4, 9,9</math> Hz, 1 H), 6,79 a 6,72 (m, 1 H), 6,54 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 3,58 a 3,54 (m, 1 H), 3,11 a 2,96 (m, 2 H), 2,67 a 2,57 (m, 2 H), 1,49 a 1,13 (m, 6 H).</p>
35B		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 10 % de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 10,89 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm): <math>\delta</math> 7,57 (d, <math>J = 15,9</math> Hz 1 H), 7,36 (dd, <math>J = 2,4, 8,4</math> Hz, 1 H), 7,23 (d, <math>J = 9,9</math> Hz, 2 H), 6,89 (dd, <math>J = 2,4, 9,9</math> Hz, 1 H), 6,79 a 6,72 (m, 1 H), 6,54 (d, <math>J = 15,2</math> Hz, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 3,58 a 3,54 (m, 1 H), 3,12 a 2,96 (m, 2 H), 2,67 a 2,57 (m, 2 H), 1,49 a 1,13 (m, 6 H).</p>
36		<p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm): <math>\delta</math> 7,38 (d, <math>J = 15,6</math> Hz, 1 H), 7,21 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1 H), 7,11 (d, <math>J = 10,2</math> Hz, 2 H), 6,62 (d, <math>J = 2,1</math> Hz, 1 H), 6,56 a 6,49 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 3,66 a 3,63 (m, 1 H), 3,07 a 2,92 (m, 2 H), 2,57 a 2,31 (m,</p>

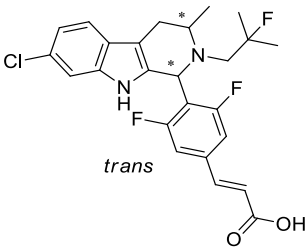
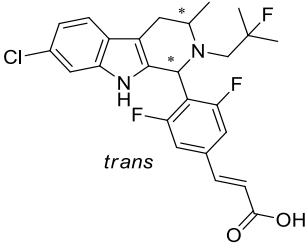


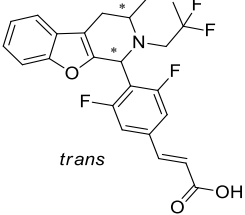
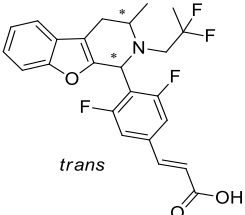
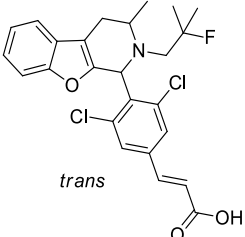
38A		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,70 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,47 a 7,42 (m, 2 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1 H), 7,12 a 7,03 (m, 2 H), 6,77 a 6,71 (m, 1 H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 3,81 a 3,77 (m, 1 H), 3,16 a 3,10 (m, 1 H), 3,07 a 2,95 (m, 1 H), 2,59 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1 H), 2,40 a 2,25 (m, 1 H), 1,16 (s, 3 H), 1,11 a 1,09 (m, 6 H).</p>
38B		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 20% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,17 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7,70 a 7,58 (m, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 7,17 a 7,08 (m, 3 H), 6,91 a 6,82 (m, 1 H), 6,43 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 3,76 a 3,66 (m, 1 H), 3,21 a 3,16 (m, 1 H), 3,02 a 2,88 (m, 1 H), 2,59 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1 H), 2,35 a 2,14 (m, 1 H), 1,25 (s, 3 H), 1,19 a 1,09 (m, 6 H).</p>

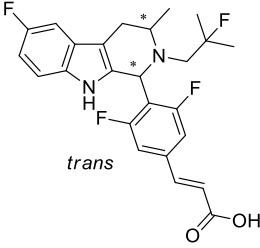
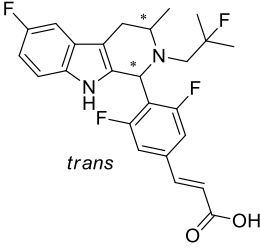
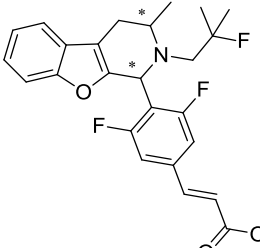
39A		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 9,72 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,44 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,17 a 7,04 (m, 4 H), 6,79 a 6,72 (m, 1 H), 6,53 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 3,49 a 3,29 (m, 1 H), 2,94 a 2,92 (m, 1 H), 2,61 a 2,46 (m, 2 H), 2,21 a 2,08 (m, 1H), 1,72 a 1,69 (m, 1 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 0,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).</p>
39B		<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 8,42 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,43 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,17 a 7,04 (m, 4 H), 6,79 a 6,72 (m, 1 H), 6,53 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 3,51 a 3,29 (m, 1 H), 2,98 a 2,92 (m, 1 H), 2,61 a 2,46 (m, 2 H), 2,21 a 2,08 (m, 1H), 1,74 a 1,69 (m, 1 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 0,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).</p>

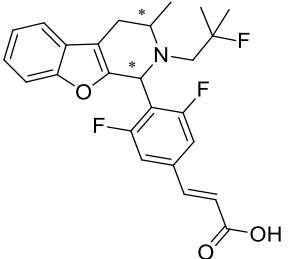
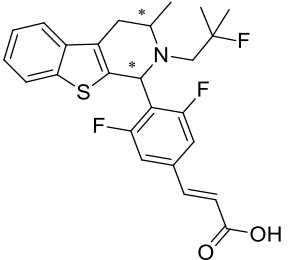
40A		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,18 min.</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,43 a 7,34 (m, 2 H), 7,20 a 7,10 (m, 3 H), 7,03 a 6,94 (m, 2 H), 6,52 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 3,31 a 3,24 (m, 1 H), 2,90 a 2,83 (m, 2 H), 2,75 a 2,65 (m, 1 H), 2,56 a 2,49 (m, 1 H), 1,75 a 1,65 (m, 1 H), 1,45 a 1,35 (m, 1 H), 1,34 a 1,10 (m, 6 H), 0,91 (m, 3 H).</p>
40B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 4,01 min.</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) : δ 7,43 a 7,34 (m, 2 H), 7,20 a 7,10 (m, 3 H), 7,03 a 6,94 (m, 2 H), 6,52 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 3,31 a 3,24 (m, 1 H), 2,90 a 2,83 (m, 2 H), 2,75 a 2,65 (m, 1 H), 2,56 a 2,49 (m, 1 H), 1,75 a 1,65 (m, 1 H), 1,45 a 1,35 (m, 1 H), 1,34 a 1,10 (m, 6 H), 0,91 (m, 3 H).</p>

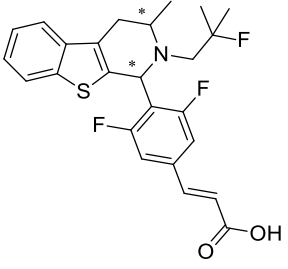
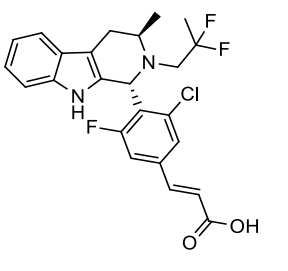
41		439,2	<sup>1</sup> HMRN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm): δ 7,56 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,42 a 7,39 (m, 1 H), 7,25 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1 H), 7,18 a 7,12 (m, 2 H), 7,02-6,93 (m, 2 H), 6,49 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 3,86 a 3,82 (m, 1 H), 3,18 a 3,12 (m, 1 H), 3,02 a 2,93 (m, 1 H), 2,69 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 2,37 a 2,22 (m, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,16 a 1,06 (m, 9 H).
42A		477,3	HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 9,58 min. <sup>1</sup> HMRN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 7,62 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 7,53 a 7,42 (m, 2H), 7,19 a 6,98 (m, 4H), 6,42 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1 H), 3,75 a 3,60 (m, 1H), 3,14 a 2,71 (m, 2H), 2,67 a 2,25 (m, 2H), 1,39 a 0,99 (m, 9H).
42B		477,3	HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 7,11 min. <sup>1</sup> HMRN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 7,62 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 7,52 a 7,42 (m, 2H), 7,18 a 6,98 (m, 4H), 6,42 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 1 H), 3,75 a 3,60 (m, 1H), 3,14 a 2,73 (m, 2H), 2,66 a 2,27 (m, 2H), 1,35 a 0,98 (m, 9H).

43A		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 30% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,15 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7,61 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,09 a 7,01 (m, 3 H), 6,42 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 3,64 a 3,54 (m, 1 H), 3,08 a 3,01 (m, 1 H), 2,92 a 2,80 (m, 1 H), 2,62 a 2,56 (m, 1 H), 2,47 a 2,34 (m, 1 H), 1,22 (t, <i>J</i> = 22,5 Hz, 6 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3 H).</p>
43B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/IPA; Gradiente : 30% de IPA; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 2,72 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7,61 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,09 a 7,01 (m, 3 H), 6,42 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 3,64 a 3,54 (m, 1 H), 3,08 a 3,01 (m, 1 H), 2,92 a 2,80 (m, 1 H), 2,62 a 2,56 (m, 1 H), 2,47 a 2,34 (m, 1 H), 1,22 (t, <i>J</i> = 22,2 Hz, 6 H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).</p>

44A		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 4,48 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,57 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,55 a 7,51 (m, 1 H), 7,50 a 7,49 (m, 1 H), 7,35 a 7,32 (m, 1 H), 7,30 a 7,19 (m, 3 H), 6,56 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,62 a 3,56 (m, 1 H), 3,15 a 3,14 (m, 1 H), 3,11 a 2,95 (m, 1 H), 2,69 a 2,60 (m, 2 H), 1,44 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3 H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H).</p>
44B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 15% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,69 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,57 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 7,55 a 7,51 (m, 1 H), 7,50 a 7,49 (m, 1 H), 7,35 a 7,32 (m, 1 H), 7,30 a 7,19 (m, 3 H), 6,56 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,62 a 3,56 (m, 1 H), 3,15 a 3,14 (m, 1 H), 3,11 a 2,95 (m, 1 H), 2,69 a 2,60 (m, 2 H), 1,44 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3 H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H)</p>
45		<p><sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,75 a 7,65 (m, 1 H), 7,49 a 7,41 (m, 2 H), 7,39 a 7,31 (m, 1 H), 7,29 a 7,22 (m, 1 H), 7,20 a 7,15 (m, 2 H), 6,56 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1 H), 5,69 (s, 1H), 3,90 a 3,86 (m, 1 H),</p>

			3,16 a 2,99 (m, 2 H), 2,62 (d, $J = 15,3$ Hz, 1 H), 2,36 a 2,21 (m, 1H), 1,24 a 1,09 (m, 9 H).
46A		461,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 9,39 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm) <math>\delta</math> 7,58 (d, <math>J = 15,9</math> Hz, 1 H), 7,20 (d, <math>J = 9,9</math> Hz, 2 H), 7,12 a 7,01 (m, 2 H), 6,79 (dt, <math>J = 2,7, 9,3</math> Hz, 1 H), 6,53 (d, <math>J = 16,2</math> Hz, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,70 a 3,65 (m, 1 H), 3,05 a 2,88 (m, 2 H), 2,65 a 2,55 (m, 1 H), 2,47 a 2,34 (m, 1 H), 1,29 a 1,09 (m, 9 H).</p>
46B		461,3	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 10% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 8,20 min.</p> <p><math>^1\text{HRMN}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, ppm) 7,57 (d, <math>J = 23,7</math> Hz, 1 H), 7,20 a 7,05 (m, 4 H), 6,76 (dt, <math>J = 2,1, 9,3</math>, 1 H), 6,53 (d, <math>J = 16,2</math> Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 3,69 a 3,67 (m, 1 H), 3,05 a 2,88 (m, 2 H), 2,60 a 2,33 (m, 2 H), 1,40 a 1,10 (m, 9 H).</p>
47A		444,4	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 5% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 5,58 min.</p>

			<p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ7,59 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1 H), 7,57 a 7,44 (m, 4 H), 7,28 a 7,23 (m, 2 H), 6,68 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 3,51 a 3,43 (m, 1 H), 2,98 a 2,85 (m, 2 H), 2,62 a 2,57 (m, 1 H), 2,51 a 2,44 (m, 1 H), 1,29 a 1,09 (m, 9 H).</p>
47B		444,4	<p>HPLC quiral [Coluna: IA, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 5% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 6,17 min.</p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ7,58 a 7,43 (m, 5 H), 7,28 a 7,21 (m, 2 H), 6,68 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 3,53 a 3,51 (m, 1 H), 2,98 a 2,85 (m, 2 H), 2,62 a 2,57 (m, 1 H), 2,52 a 2,36 (m, 1 H), 1,25 a 1,09 (m, 9 H).</p>
48A		460,3	<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 3,37 min.</p> <p><sup>1</sup>HRMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,72 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,39 a 7,24 (m, 3 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2 H), 6,53 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 3,80 a 3,78 (m, 1 H), 3,20 a 2,91 (m, 2 H), 2,78 a 2,72 (m, 1 H), 2,45 a 2,31 (m, 1 H), 1,19 a 1,11 (m, 9 H).</p>

48B		<p>HPLC quiral [Coluna: AD, 100 mm, 4,6 mm, 0,6 mL/min, Fase Móvel: hexano (0,1% de TFA)/etanol; Gradiente : 30% de EtOH; Detector: 254 nm], Tempo de retenção = 2,66 min.</p> <p><sup>1</sup>HMRN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 a 7,25 (m, 3 H), 7,12 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 3,81 a 3,77 (m, 1 H), 3,20 a 2,91 (m, 2 H), 2,78 a 2,72 (m, 1 H), 2,45 a 2,31 (m, 1 H), 1,22 a 1,11 (m, 9 H).</p>
49		<p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 12,59 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 a 7,51 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,23 a 7,13 (m, 1H), 7,03 a 6,93 (m, 2H), 6,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,67 a 3,48 (m, 1H), 3,23 a 2,95 (m, 2H), 2,72 a 2,53 (m, 2H), 1,39 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H).</p>

Ensaio Biológicos dos Compostos Exemplares descritos na presente invenção

**Exemplo 9. Ensaio de Degradação MCF-7 ER**

[00214] O nível de degradação de ER por SERD descrito nesta patente foi analisado por meio do método de imagem de alto conteúdo baseado em células. Resumidamente, as células humanas de câncer da mama ER + MCF-7 foram semeadas em placas Grenier de 96 cavidades a uma densidade de 5000 células por cavidade e cultivadas em RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS (Gibco) a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. Em seguida, foi adicionado 1 µL de

solução de composto (em DMSO) às células para fazer uma concentração final de 1 nM por cada cavidade de células tratadas. O DMSO na mesma concentração final (%) por cada cavidade foi usado para servir como controle negativo em cada placa. Após 4 horas ou 24 horas de tratamento a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>, as células foram fixadas e permeabilizadas. Os meios de cada cavidade foram aspirados e as células foram cuidadosamente lavadas com 1X PBS durante 5 minutos e o procedimento de lavagem foi repetido 3 vezes. As células foram então fixadas com 4% de formaldeído feito recentemente em 1X PBS à temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido de lavagem suave com 1X PBS, 3 vezes durante 5 minutos cada. A placa de ensaio foi incubada com 200 µl de 1XPBS contendo 0,2% de Triton-X100 durante 5 minutos à temperatura ambiente, as células foram depois lavadas de novo com 1XPBS 3 vezes durante 5 minutos cada. Depois disto, as células foram incubadas com o tampão de bloqueio (1X PBS com 5% de BSA) à temperatura ambiente durante uma hora. Para imunocoloração, o tampão de bloqueio foi removido e o anticorpo anti-ER primário (ER1D5, Santa Cruz) diluído em tampão de bloqueio (1: 400) foi adicionado a cada cavidade e as células foram incubadas durante todo o período da noite a 4°C. No dia seguinte, as células foram lavadas com 1X PBS durante 3 vezes com 5 minutos cada. O anticorpo secundário marcado com fluorocromo (anticorpo IgG anti-rato de cabra, conjugado Alexa Fluor 488, ThermoFisher, Cat #: A-11001) diluído em BSA a 1% em 1X PBS (1: 1000) foi adicionado a cada cavidade e incubado com as células por 45 min a 37°C em ambiente úmido no escuro. As células foram lavadas com 1X PBS durante 3 vezes com 5 minutos de cada vez. As células foram incubadas com DAPI (Beyotime; 1/mL) durante 10 minutos e lavadas com 1X PBS durante 3 vezes com 5 minutos de cada vez. Para análise de imagens de alto conteúdo, as placas foram lidas na

plataforma de alto conteúdo Cellomics ArrayScan™ XTI (ASN00002P) com excitação a 485 nm e os dados de imagem foram coletados com um mínimo de 1000 células por cavidade. A degradação de ER induzida por SERD nas células MCF-7 foi medida usando o controle negativo de DMSO como a linha de base.

**Tabela 6. Degradação de ER em células MCF-7**

Composto	MCF7 ER Degradação a 4 horas (%)	MCF7 ER Degradação a 24 horas (%)
Fulvestrant	29	15
AZD9496	17	23
<b>20</b>	25	21
<b>34A</b>	21	20
<b>46A</b>	25	20

**Exemplo 10. Estudo de crescimento de células MCF-7**

[00215] A atividade do composto foi analisada usando o ensaio de viabilidade celular luminescente (Promega # G7572) em linhagem de célula de câncer da mama MCF-7. As células cultivadas em fase logarítmica são tripsinizadas e semeadas em uma placa de cultura de células de 96 cavidades a uma densidade de  $2 \times 10^3$  por cavidade e incubadas durante todo o período da noite a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> em câmara de cultura umidificada. No dia seguinte, os compostos foram preparados em 100% de DMSO e foram diluídos em série e adicionados às células nas seguintes concentrações finais: 316, 100, 31,6, 10, 3,16, 1, 0,32, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 e 0,001 nM. Como controle, foi adicionado o mesmo volume e concentração de solução de controle de veículo com DMSO às cavidades de controle em cada placa. As células foram incubadas com compostos a 37°C por 6 dias. O kit de titulação de célula glo da Promega foi usado para analisar a

viabilidade celular, de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, 50 microlitros de reagente de titulação de célula glo foram adicionados a cada cavidade, a placa (coberta com folha de alumínio) foi suavemente vibrada durante 10 min para induzir a lise celular à temperatura ambiente. A luminescência foi medida usando um leitor SPECTRAmax i3. A inibição do crescimento celular IC<sub>50</sub> é calculada usando o software GraphPad Prism V5,0. % de inibição = (1- (sinal máximo/sinal mínimo)) \* 100%

**Tabela 5. Atividade Inibitória de Compostos Representativos**

Composto	IC <sub>50</sub> (nM)	Composto	IC <sub>50</sub> (nM)
Fulvestrant	0,4	AZD9496	0,4
GDC-0810	8,5	<b>1</b>	0,3
<b>2</b>	0,9	<b>3</b>	0,6
<b>4</b>	0,9	<b>5</b>	0,3
<b>6</b>	0,4	<b>7</b>	0,8
<b>8</b>	1	<b>9</b>	3,1
<b>10</b>	3,2	<b>11</b>	0,4
<b>12</b>	0,26	<b>13A</b>	0,5
<b>14B</b>	2,6	<b>15A</b>	1,8
<b>16A</b>	0,6	<b>17A</b>	0,8
<b>18</b>	8,9	<b>19A</b>	3,1
<b>20</b>	0,3	<b>21</b>	0,5
<b>22A</b>	2,6	<b>23</b>	4,2
<b>24</b>	1,9	<b>25</b>	0,8
<b>26A</b>	0,6	<b>27B</b>	0,7
<b>28</b>	1,3	<b>29</b>	0,9
<b>30</b>	1	<b>31A</b>	0,4
<b>32A</b>	1,9	<b>33A</b>	1,2
<b>34A</b>	0,4	<b>35A</b>	2,5
<b>36</b>	16	<b>37A</b>	2,9
<b>38A</b>	0,6	<b>39A</b>	2,6
<b>40A</b>	0,9	<b>40B</b>	>100
<b>41</b>	0,6	<b>42A</b>	1,9

Composto	IC <sub>50</sub> (nM)	Composto	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>42B</b>	>100	<b>43B</b>	0,8
<b>44A</b>	7,9	<b>45</b>	8,9
<b>46A</b>	0,4	<b>46B</b>	>100
<b>47A</b>	>100	<b>47B</b>	0,6
<b>48A</b>	4,7	<b>49</b>	0,5

### **Exemplo 11. Estudo de Apuramento de Hepatócitos Humanos**

[00216] A depuração de hepatócitos *in vitro* do composto descrito na presente invenção foi estudada usando hepatócitos humanos reunidos adquiridos à BioreclamationIVT (Westbury, NY, Cat # X008001, Lote # TQJ). O ensaio foi conduzido de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, foram preparadas soluções de stock a 10 mM do composto de teste e controle positivo (Verapamila) em 100% de DMSO. O meio de descongelamento (50 mL) usado no estudo consiste em: 31 mL de meio Williams E (GIBCO Cat # 12551 a 032); Percoll isotônico de 15 mL (GE Healthcare Cat # 17-0891 a 09); 500 uL de 100XGlutaMax (GIBCO Cat # 35050); 750 uL de HEPES (GIBCO Cat # 15630-080); 2,5 mL de FBS (Corning Cat # 35-076-CVR); 50 uL de insulina humana (GIBCO Cat # 12585-014) e 5 uL de dexametasona (NICPBP). O meio de incubação é feito de meio Williams E suplementado com 1xGlutaMax. O meio de descongelamento e o meio de incubação do suplemento (sem soro) foram colocados em um banho de água a 37°C durante pelo menos 15 minutos antes do uso. As soluções de estoque do composto foram diluídas para 100 mM, combinando 198 mL de 50% de acetonitrila/50% de água e 2 mL de solução de estoque de 10 mM. Verapamila foi usado como controle positivo no ensaio. Os frascos de hepatócitos criopreservados foram removidos do armazenamento e descongelados em um banho de água a 37°C com agitação suave. O conteúdo do frasco foi derramado no tubo cônico de 50 mL do meio descongelante. Os frascos foram centrifugados a 100 g durante 10 minutos à temperatura ambiente. O

meio de descongelamento foi aspirado e os hepatitos foram ressuspensos com meio de incubação isento de soro com a finalidade de produzir  $\sim 1,5 \times 10^6$  células/mL. A viabilidade e densidade dos hepatócitos foram contadas usando uma exclusão de Trypan Blue, e depois as células foram diluídas com meio de incubação isento de soro até uma densidade celular de trabalho de  $0,5 \times 10^6$  células viáveis/mL. Em seguida, uma porção dos hepatócitos em  $0,5 \times 10^6$  células viáveis/mL foi fervida por 5 min antes da adição à placa como controle negativo para eliminar a atividade enzimática, de modo que pouca ou nenhuma reposição de substrato deva ser observada. Os hepatócitos fervidos foram usados para preparar amostras negativas. As alíquotas de 198  $\mu$ L de hepatócitos foram distribuídas em cada cavidade de uma placa não revestida de 96 cavidades. A placa foi colocada na incubadora em um agitador orbital a 500 rpm durante aproximadamente 10 minutos. As alíquotas de 2  $\mu$ L do composto de teste 100  $\mu$ M ou controle positivo foram adicionadas nas respectivas cavidades da placa de 96 cavidades não revestidas para iniciar a reação. Este ensaio foi realizado em duplicado. A placa foi incubada na incubadora em um agitador orbital a 500 rpm para os pontos de tempo projetados. Vinte e cinco microlitros de conteúdo foram transferidos e misturados com 6 volumes (150  $\mu$ L) de acetonitrila fria com é (imipramina a 200 nM, labetalol a 200 nM e diclofenac a 200 nM) para terminar a reação nos momentos de 0, 15, 30, 60 90 e 120 minutos. As amostras foram centrifugadas a 3,220 g por 25 minutos e alíquotas de 150  $\mu$ L dos sobrenadantes foram usadas para análise por LC-MS/MS. Para análise de dados, todos os cálculos foram realizados no Microsoft Excel. As áreas dos picos foram determinadas a partir de cromatogramas de íons extraídos. A semivida *in vitro* ( $t_{1/2}$ ) do composto original foi determinada por meio da análise de regressão da percentagem de desaparecimento dos progenitores vs. a curva do

tempo. A semivida *in vitro* (*in vitro*  $t_{1/2}$ ) foi determinada a partir do valor do declive: *in vitro*  $t_{1/2} = 0,693/k$ . A conversão *in vitro* de  $t_{1/2}$  (em min) na depuração intrínseca de incremento em escala (escala  $Cl_{int}$  não ligada em escala, em mL/min/kg) foi feita usando a seguinte equação (média de determinações em duplicado): Escalado  $Cl_{int}$  não ligado =  $kV/N \times$  fator de escala, onde  $V$  = volume de incubação (0,5 mL);  $N$  = número de hepatócitos por cavidade ( $0,25 \times 10^6$  células). Os fatores de escala para a predição da depuração intrínseca *in vivo* usando hepatócitos humanos são listados como: peso do fígado (g fígado/kg de peso corporal): 25,7; concentração de hepatócitos ( $10^6$  células/g fígado): 99; fator de escala: 2544,3.

**Tabela 7: Depuração de Hepatócitos Humanos de SERD Selecionado**

Composto	Porcentagem de hepatócitos humanos restantes @ 120 min (%)	$T_{1/2}$ Humano <i>In vitro</i> (min)	$Cl_{int}$ Humano <i>In vitro</i> ( $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ células)	Escalado $Cl_{int}$ Humano (mL/min/kg)
Fulvestrant	12	42	33	86
GDC-0810	24	56	24,6	63
AZD9496	58	153	9,0	23
<b>1</b>	88	853	1,6	4,1
<b>11</b>	83	664	2,0	5,3
<b>20</b>	70	246	5,6	14
<b>21</b>	84	586	2,4	6
<b>29</b>	83	571	2,4	6,2

**Exemplo 12. Estudos PK de Camundongo**

[00217] O estudo de PK de camundongo (iv 3 mpk e po 30 mpk) foi realizado usando camundongos CD1 machos (25 a 33 g) obtidos a partir do SLAC Laboratory Animal Co., LTD de Xangai). O composto é preparado com a seguinte formulação: 5% de DMSO, 5% de Solutol HS 15 e 9% de HPBCD em água. Para dose intravenosa (iv) a 3 mpk e

dose oral (po) a 30 mpk, o composto é formulado na concentração de 0,2 mg/mL e 1 mg/mL, respectivamente. A formulação do composto é feita recentemente antes da dosagem pela manhã. A dose oral é através do uso de sonda oral a 10 mL/kg, enquanto que a administração intravenosa é feita através da veia da cauda a 5 mL/kg. Três camundongos são usados para cada via de dosagem por composto por dose. A amostra de sangue em série (30 µL de sangue total em cada ponto de tempo) é coletada nos tubos K2EDTA através da veia facial nos seguintes pontos de tempo: 5 min (somente para a via iv), 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas. Para cada amostra de sangue coletada, transfira imediatamente 20 µL de amostra de sangue e misture bem com 60 µL de água em uma placa de 96 cavidades (sangue total: água = 1: 3 v/v). As amostras de sangue diluídas são armazenadas no freezer a -80°C até a análise. Para análise, uma alíquota de 20 uL de amostra foi adicionada com 200 uL de é (Glipizide, 100 ng/mL) em ACN. A mistura foi submetida a vórtice durante 2 minutos e centrifugada a 5800 rpm durante 10 minutos. Uma alíquota de 2 µL de sobrenadante foi injetada para análise por LC-MS/MS. O composto a 2,0 a 3000 ng/mL em sangue diluído de camundongo CD1 é usado para a curva de calibração. Os dados farmacocinéticos são obtidos e descritos na tabela abaixo:

**Tabela 8: Dados PK de Compostos SERD Selecionados**

Composto	Camundongo IV 3 mpk CL (L/hr/kg)	Camundongo PO 30 mpk T1/2 (hr)	Camundongo PO 30 mpk AUC final (uM.hr)
GDC-0810	0,92	2,9	80
AZD9496	1,14	3,5	85
<b>21</b>	0,11	9,2	412
<b>25</b>	0,08	62	658

**Exemplo 13. Câncer de mama humano xMCF-7 estudo de eficácia de xenoenxerto em camundongos**

[00218] Para investigar a eficácia *in vivo* dos compostos de SERD

descritos neste pedido, os camundongos nus fêmeas foram inoculados com células de câncer da mama ER + humanas xMCF-7. As células xMCF-7 são derivadas do tumor MCF-7 (ATCC) desenvolvido nos camundongos nus. Resumidamente, os camundongos fêmea balb/c (idade 6 a 7 semanas) foram primeiro inoculados subcutaneamente nas costas com sedimento de estrogênio (0,5 mg, libertação de 60 dias da Innovative Research de America, Cat # SE-121). Dois dias depois cada camundongo foi inoculado com 5 milhões de células xMCF-7, preparadas como 0,2 mL de suspensão celular em uma mistura 1: 1 de MEM de Eagle para meio de cultura celular e Matrigel (Corning Cat # 354234) para cada injeção. Após o tamanho do tumor atingir ~ 235 mm<sup>3</sup>, os camundongos com o xenoenxerto de xMCF-7 foram aleatorizados para 10 camundongos por grupo e começaram a receber tratamento com fármaco. Cada composto foi preparado em veículo de dosagem (5% de DMSO, 5% de Solutol HS15 e 10% de HPBCD em água) e administrado oralmente a 5 mg/kg ou 30 mg/kg, uma vez por dia durante 28 dias, exceto fulvestrant foi preparado em óleo de amendoim e administrado a 250 mg/kg por via subcutânea, uma vez por dia durante 28 dias. Neste estudo, o tratamento com fármaco resultou na inibição quase completa do crescimento do tumor, com o composto 25 mostrado ser mais eficaz *in vivo* do que o fulvestrant, GDC-0810 e AZD9496 (Figura 1).

[00219] Em outro estudo xMCF-7, o tratamento foi iniciado quando o tumor atingiu ~ 250 mm<sup>3</sup>. Cada fármaco foi administrado a 2 mg/kg por via oral, uma vez ao dia por 28 dias. Foi observada inibição significativa do crescimento do tumor e regressão do tumor e os compostos 12, 21 e 25 mostraram ser mais eficazes do que o AZD9496 (Figura 2).

**Exemplo 14: Combinação do composto 25 de SERD com o inibidor de CDK4/6 palbociclib no modelo de xenoenxerto xMCF-7.**

[00220] O inibidor de CDK4/6 como o pabociclib foi aprovado para o câncer da mama metastizado negativo com Her2 positivo para ER, para investigar se a combinação do inibidor de SERD e CDK4 aumentaria ainda mais a eficácia no câncer da mama positivo para RE, os presentes inventores testaram o composto 25 da SERD em combinação com Palbociclibe inibidor de CDK4/6 no modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano xMCF-7. Neste estudo, quando o tumor xMCF-7 atingiu ~ 250 mm<sup>3</sup>, o composto 25 foi administrado oralmente, uma vez por dia durante 28 dias e o palbociclib foi administrado oralmente a 50 mg/kg, uma vez por dia durante 14 dias. Como mostrado na Figura 3, a combinação de palbociclib e composto 25 resulta em uma melhor regressão do crescimento do tumor do que ou o palbociclib ou o composto 25 usados sozinhos.

#### **EQUIVALENTES E ESCOPO**

[00221] Nas reivindicações, artigos como "um", "uma" e "a", "o" podem significar um ou mais do que um, a menos que seja indicado de uma outra maneira ou seja evidente a partir do contexto. As reivindicações ou descrições que incluam "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeitas se um, mais de um ou todos os membros do grupo estiverem presentes, empregados ou de alguma forma relevantes para um determinado produto ou processo, a menos que seja indicado ao contrário ou de outra forma evidente no contexto. A presente invenção inclui as modalidades nas quais exatamente um membro do grupo está presente, é empregado, ou é relevante para um dado produto ou processo. A presente invenção inclui as modalidades nas quais mais do que um, ou todos os membros do grupo estão presentes, empregados ou relevantes para um dado produto ou processo.

[00222] Além disso, a presente invenção abrange todas as

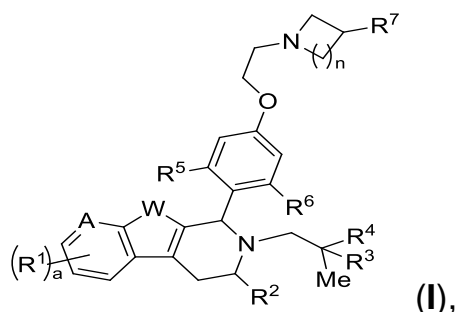
variações, combinações e trocas em que uma ou mais limitações, elementos, cláusulas e termos descritivos de uma ou mais das reivindicações listadas é introduzida em outra reivindicação. Por exemplo, qualquer reivindicação dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que seja dependente da mesma reivindicação de base. Quando os elementos são apresentados como listas, por exemplo, no formato de grupo Markush, cada subgrupo dos elementos também é descrito, e qualquer elemento (s) pode ser removido do grupo. Deve ser entendido que, em geral, quando a presente invenção, ou aspectos da presente invenção, são/são referidos como compreendendo elementos e/ou características particulares, certas modalidades da presente invenção ou aspectos da presente invenção consistem, ou consistem essencialmente em tais elementos e/ou características. Para fins de simplicidade, essas modalidades não foram especificamente estabelecidas na presente invenção em *haec verba*. Também não é notado que os termos "compreendendo" e "contendo" se destinam a ser abertos e permitem a inclusão de elementos ou etapas adicionais. Onde os intervalos são fornecidos, os pontos finais são incluídos. Além disso, a menos que seja indicado de uma outra maneira ou de outro modo evidente a partir do contexto e compreensão de uma pessoa que é versada na técnica, os valores que são expressos como intervalos podem assumir qualquer valor específico ou subintervalo dentro dos intervalos estabelecidos em diferentes modalidades da presente invenção, décimo da unidade do limite inferior do intervalo, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[00223] Este pedido de Patente se refere a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigos de revistas e outras publicações, todas elas incorporadas na presente invenção por meio

de referência. Se houver um conflito entre qualquer uma das referências incorporadas e a especificação instantânea, a especificação deve controlar. Além disso, qualquer modalidade particular da presente invenção que se enquadre na técnica anterior pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Porque tais modalidades são consideradas conhecidas por meio das pessoas que são versadas na técnica, elas podem ser excluídas mesmo se a exclusão não for explicitamente apresentada na presente invenção. Qualquer modalidade particular da presente invenção pode ser excluída de qualquer reivindicação, por qualquer razão, relacionada ou não com a existência da técnica anterior. As pessoas que são versadas na técnica reconhecerão ou serão capazes de determinar, usando não mais do que a experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas descritas na presente invenção. O escopo das presentes modalidades descritas na presente invenção não se destina a ser limitado à descrição acima, mas sim ao estabelecido nas reivindicações anexas. As pessoas que são versadas na técnica apreciarão que podem ser feitas várias alterações e modificações a esta descrição sem sair do espírito ou âmbito da presente invenção, como definido nas reivindicações seguintes.

## REIVINDICAÇÕES

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



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, na qual:

A é  $-\text{CH}=\text{}$  ou  $-\text{N}=\text{}$ , à medida que a valência permitir;

W é  $-\text{NH}-$  ou  $-\text{O}-$ ;

a é 1, 2, ou 3;

n é 1, 2, 3, ou 4;

cada exemplo de  $\text{R}^1$  é, de uma forma independente, hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{OR}^A$ , ou  $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^2$  é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

$\text{R}^3$  é hidrogênio, halogênio, ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

$\text{R}^4$  é hidrogênio, halogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

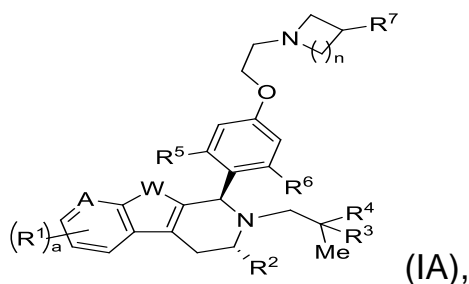
$\text{R}^5$  é cloro;

$\text{R}^6$  é fluro e cloro;

$\text{R}^7$  é  $-\text{CH}_2\text{F}$ ; e

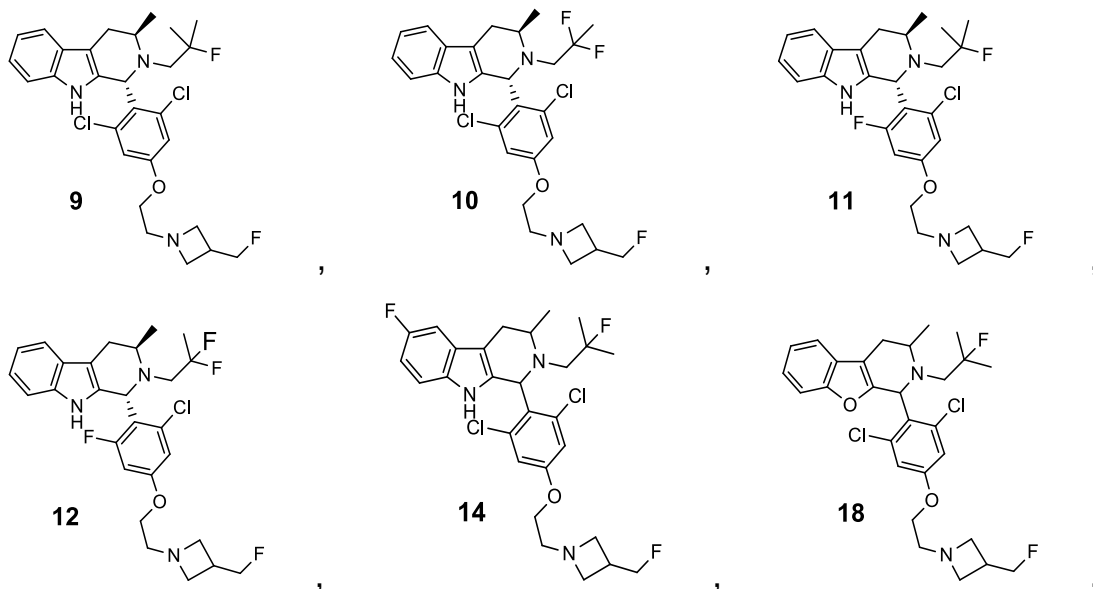
$\text{R}^A$  é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (IA):



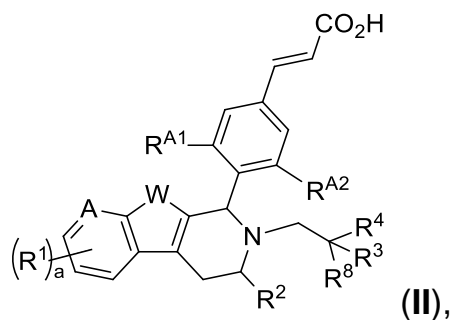
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

4. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (II):



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, na qual:

A é  $-\text{CH}=\text{}$  ou  $-\text{N}=\text{}$ , à medida que a valência permitir;

W é  $-\text{NH}-$  ou  $-\text{O}-$ ;

a é 1, 2, ou 3;

cada exemplo de  $\text{R}^1$  é, de uma forma independente, hidrogênio, halogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $-\text{OR}^A$ , ou  $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^2$  é hidrogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila ou  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^3$  é hidrogênio, halogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

$R^4$  é hidrogênio, halogênio,  $C_{1-6}$  alquila ou  $R^3$  e  $R^4$  são tomados juntos com os átomos de intervenção para formar carbociclila;

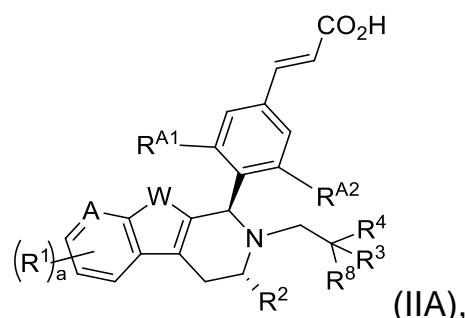
$R^8$  é hidrogênio, halogênio, ou metila;

$R^{A1}$  é  $C_{1-6}$  alquila, cloro ou flúor;

$R^{A2}$  é  $C_{1-6}$  alquila, cloro ou flúor, sendo que: (i) tanto  $R^{A1}$  ou  $R^{A2}$  é cloro; ou (ii) ambos  $R^{A1}$  e  $R^{A2}$  são cloro; e

$R^A$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (IIA):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, caracterizado pelo fato de que A é  $-CH=$ .

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, caracterizado pelo fato de que W é  $-NH-$ .

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, caracterizado pelo fato de que a é 1.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, caracterizado pelo fato de que pelo menos um exemplo de  $R^1$  é hidrogênio, flúor, cloro, OH, -OMe ou  $C_{1-6}$  alquila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das



15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, caracterizado pelo fato de que R<sup>A1</sup> é cloro, e R<sup>A2</sup> é cloro.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

17. Uso de uma quantidade eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo, sendo que a doença proliferativa é câncer, selecionado dentre câncer de mama ou uma doença ginecológica ou câncer; ou ER + câncer de mama ou doença ginecológica ou câncer associado a ER.

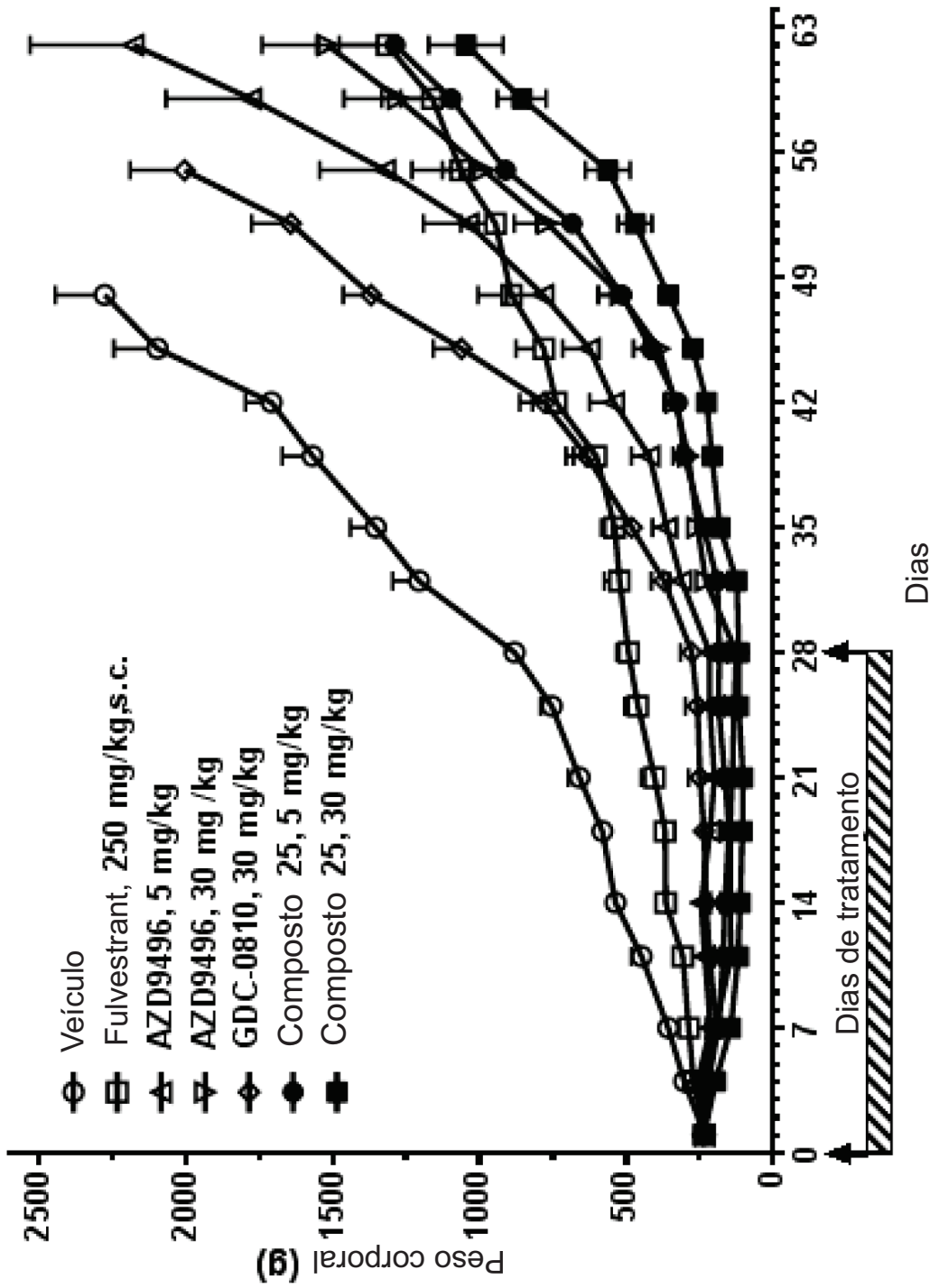


FIG. 1

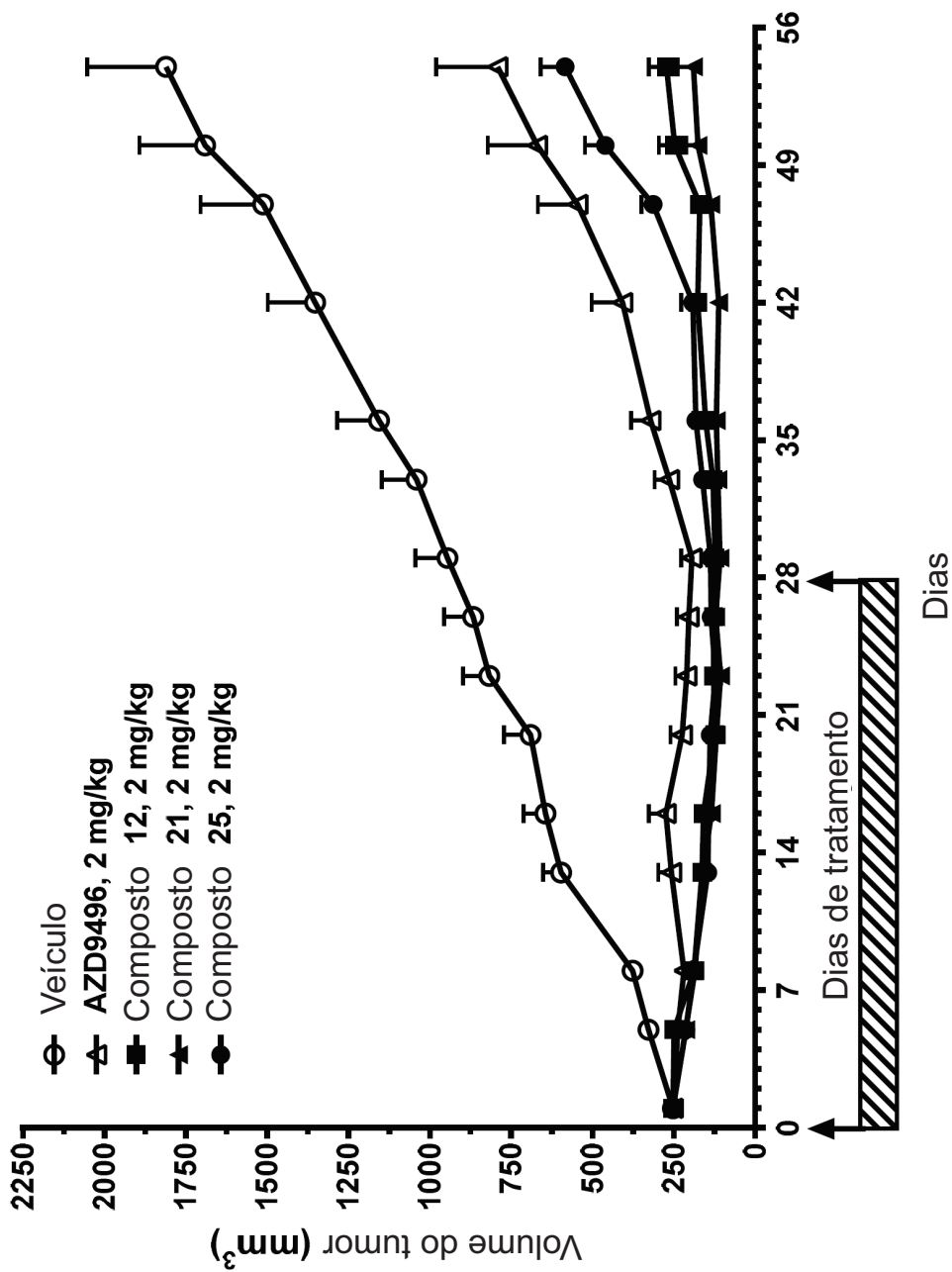


FIG. 2

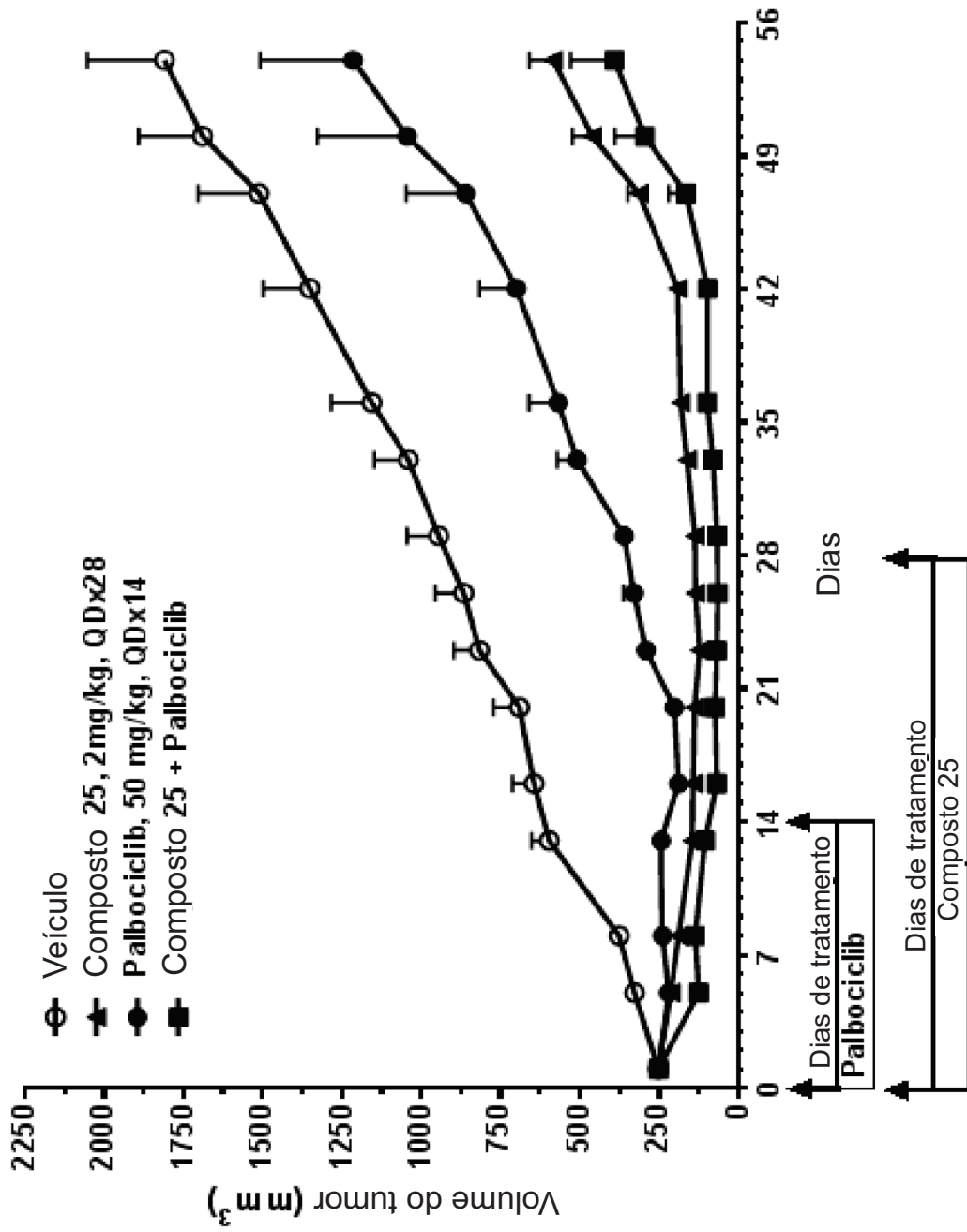


FIG. 3