



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

**(21) BR 112021010823-8 A2**



**(22) Data do Depósito: 02/12/2019**

**(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021**

---

**(54) Título:** COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COMO INIBIDORES DE VANINA

**(51) Int. Cl.:** A61P 1/00; A61P 29/00; C07D 401/06; C07D 401/14; C07D 409/14; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 03/12/2018 US 62/774,412.

**(71) Depositante(es):** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

**(72) Inventor(es):** CÉDRICKX GOUBOUT; MARTIN THOMAS FLECK; HANNES FIEPKO KOOLMAN; THOMAS MARTIN KIRRANE JR..

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2019083259 de 02/12/2019

**(87) Publicação PCT:** WO 2020/114947 de 11/06/2020

**(85) Data da Fase Nacional:** 03/06/2021

**(57) Resumo:** COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COMO INIBIDORES DE VANINA. A presente invenção engloba compostos da fórmula I, que são adequados para o tratamento de doenças relacionadas à Vanina, e processos para a produção desses compostos, preparações farmacêuticas que contêm esses compostos, e seus métodos de uso.

**COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COMO INIBIDORES DE VANINA****FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO****1. CAMPO TÉCNICO**

[001] A presente invenção está relacionada a novos compostos que inibem Vanina, às composições farmacêuticas que os contêm e seu uso como medicamentos.

**2. INFORMAÇÕES BÁSICAS**

[002] As isoformas 1 e 2 de enzimas Vanina são panteteinases extracelulares de domínio único que catalisam a clivagem de pantetina e panteteína em ácido pantotênico e cistamina e cisteamina, respectivamente (Martin, *Immunogenetics*, (2001 Maio-Junho) Vol. 53, N° 4, páginas 296-306). A geração de cisteamina foi ligada ao estresse oxidativo tecidual aumentado que resulta de níveis diminuídos de glutathiona, uma condição característica de muitas condições patológicas, incluindo IBD (Xavier, *Nature.*, 15 de junho de 2011; 474 (7351): 307-17), câncer (Sosa, *Ageing Research Reviews*, (janeiro de 2013) Vol. 12, N° 1, páginas 376-90) e diabetes (Lipinski, *Journal of Diabetes and its Complications*, (2001 Julho-Agosto) Vol. 15, N° 4, páginas 203-10).

[003] A atividade de Vanina-1 aumentada no epitélio intestinal foi implicada na promoção de dano e inflamação teciduais por redução da resistência ao estresse oxidativo em modelos murídeos (Naquet, *Biochem. Soc. Trans.*, agosto de 2014; 42 (4): 1.094-100); (Berruyer, *Molecular and Cellular Biology*, (agosto de 2004) Vol. 24, N° 16, páginas 7.214-24); (Berruyer, *The Journal of Experimental Medicine*, (25 de dezembro de 2006) Vol. 203, N° 13, páginas 2.817-27); (Pouyet, *Inflammatory Bowel Diseases*, (janeiro de 2010) Vol.

16, Nº 1, páginas 96-104). Camundongos homozigotos com *knock-out* (KO) de VNN1 não possuem níveis apreciáveis de cisteamina no sangue e tecidos e exibem resistência tecidual mediada por glutatona ao estresse oxidativo (Berruyer, *The Journal of Experimental Medicine*, (25 de dezembro de 2006) Vol. 203, Nº 13, páginas 2.817-27). Além disso, esses camundongos estão protegidos de lesão intestinal em modelos de TNBS, DSS e colite induzida por esquistossomo (Berruyer, *The Journal of Experimental Medicine*, (25 de dezembro de 2006) Vol. 203, Nº 13, páginas 2.817-27; Pouyet, *Inflammatory Bowel Diseases*, (janeiro de 2010) Vol. 16, Nº 1, páginas 96-104; Martin, *The Journal of Clinical Investigation*, (fevereiro de 2004) Vol. 113, Nº 4, páginas 591-7). Como roedores não possuem Vanina-2, sua única fonte de cisteamina é de Vanina-1 e, portanto, o fenótipo protetor do camundongo com KO de VNN1 é atribuído à ausência de cisteamina.

[004] Em humanos, foi observado que Vanina-1 está supra-regulada no epitélio intestinal em biópsias de tecido de pacientes com UC e CD e um polimorfismo funcional na região reguladora do gene VNN1 que levava à expressão aumentada de VNN1 estava associado com suscetibilidade aumentada à IBD (P = 0,0003 heterozigoto vs. tipo-selvagem) (Gensollen, *Inflammatory Bowel Diseases*, (outubro de 2013) Vol. 19, Nº 11, páginas 2.315-25).

[005] Além disso, a supra-regulação da atividade de Vanina-1 na pele e sangue foi ligada ao desenvolvimento e severidade de fibrose em pacientes com Esclerose Sistêmica (Kavian, *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), (20161015) Vol. 197, Nº 8, páginas 3.326-3.335), e níveis elevados de Vanina-1 foram observados na Trombocitopenia

Juvenil Idiopática crônica (Zhang, *Blood*, (28 de abril de 2011) Vol. 117, Nº 17, páginas 4.569-79), Psoríase e Dermatite Atópica (Jansen, *The Journal of Investigative Dermatology*, (setembro de 2009) Vol. 129, Nº 9, páginas 2.167-74).

[006] A expressão e atividade elevadas de Vanina-1 também estão presentes e servem como biomarcadores para diabetes de início recente associado ao câncer pancreático (Kang, *Cancer Letters* (Nova York, NY, Estados Unidos) (2016), 373 (2), 241-250) e também estão correlacionadas com prognóstico e resposta ao tratamento pobres no câncer cólon-retal (Chai, *American Journal of Translational Research*, (2016) Vol. 8, Nº 10, páginas 4.455-4.463).

[007] WO 2018011681 e WO 2016193844 revelam inibidores de Vanina para o tratamento de uma série de doenças, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa.

[008] O problema a ser solucionado pela presente invenção é fornecer novos compostos que atuam como inibidores de enzimas Vanina, preferivelmente como inibidores da enzima Vanina-1.

[009] Foi verificado surpreendentemente que os compostos da presente invenção possuem atividade inibidora de Vanina-1 potente, exibindo preferivelmente uma  $IC_{50}$  [nM] de inibição de VNN-1  $< 100$ , mais preferivelmente uma  $IC_{50}$  [nM]  $< 10$ , particularmente uma  $IC_{50}$  [nM] preferida  $< 1$ .

[010] Fármacos com tempos de residência longos no corpo são preferidos, pois permanecem eficazes por um período de tempo mais longo e, portanto, podem ser usados em doses menores. Surpreendentemente, os compostos da presente invenção indicam tempos de residência médios (MRT)

favoráveis.

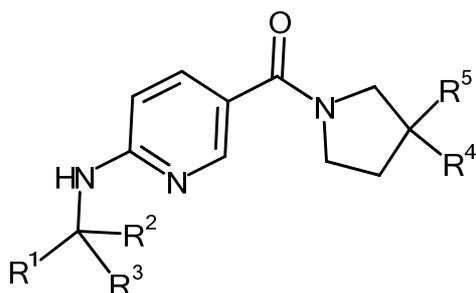
[011] Além disso, os compostos da presente invenção exibem capacidades adicionais, que são favoráveis por seu perfil farmacocinético e farmacológico, por exemplo, boa solubilidade e boa estabilidade metabólica.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[012] Foi verificado surpreendentemente que o problema mencionado acima é solucionado por compostos de fórmula I da presente invenção.

[013] A presente invenção, portanto, está relacionada a um composto de fórmula I,

ou um sal farmacologicamente aceitável destes,



I

em que:

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em H, fenil substituído por  $R^{1.1}$  e  $R^{1.3}$ , heteroaril de 5-6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por  $R^{1.2}$  e  $R^{1.5}$ , heterociclil 5-6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por  $R^{1.4}$ ;

em que:

$R^{1.1}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ -alquil,  $C_{3-5}$ -cicloalquil, heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído por  $C_{1-3}$ -alquil,  $CF_3$ ,  $F_3C-CH_2$ ,  $HF_2C-$

$\text{H}_2\text{N-S(O)}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C-NH-S(O)}_2-$ ,  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-S(O)}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C-NH-CO-}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -alquil-O-,  $\text{H}_3\text{C-O-CO-}$ ,  $\text{H}_2\text{N-}$ ,  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-}$ ,  $\text{H}_2\text{N-CO-}$  e  $\text{H}_3\text{C-CO-NH-}$ ;

$\text{R}^{1.2}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F,  $\text{C}_{1-4}$ -alquil,  $\text{C}_{3-5}$ -cicloalquil  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ ,  $\text{HF}_2\text{C-}$   $\text{H}_2\text{N-S(O)}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C-NH-S(O)}_2-$ ,  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-S(O)}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C-NH-CO-}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -alquil-O-,  $\text{H}_3\text{C-O-CO-}$ ,  $\text{H}_2\text{N-}$ ,  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-}$ ,  $\text{H}_2\text{N-CO-}$  e  $\text{H}_3\text{C-CO-NH-}$ ;

em que, na definição de  $\text{R}^{1.1}$  e  $\text{R}^{1.2}$ , o alquil mencionado é opcionalmente substituído por 1-3 átomos de F,

$\text{R}^{1.3}$  é selecionado do grupo que consiste em H, Cl, F, CN,  $\text{C}_{1-4}$ -alquil e  $\text{C}_{1-4}$ -alquil-O-;

$\text{R}^{1.4}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F e  $\text{C}_{1-4}$ -alquil opcionalmente substituído por 1-3 átomos de F,

$\text{R}^{1.5}$  H ou  $\text{C}_{1-4}$ -alquil,

$\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são, independentemente uns dos outros, selecionados do grupo que consiste em H e  $\text{C}_{1-3}$ -alquil,

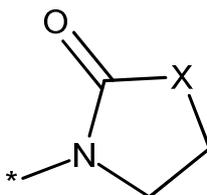
ou

$\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  juntos formam um carbociclo de 3 a 6 membros, um heterociclo de 4 a 6 membros contendo 1 átomo de O ou 1 átomo de N ou um heteroaril de 5 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

$\text{R}^4$  representa  $\text{R}^{4.1}\text{R}^{4.2}\text{N-}$  ou  $\text{NC-}$ ;

ou

$\text{R}^4$  representa um grupo de fórmula  $\text{R}^{4.a}$



$\text{R}^{4.a}$

em que:

X representa CH<sub>2</sub> ou O;

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-, heteroaril de 6 membros contendo 1-2 átomos de N, C<sub>3-5</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>, fenil-CO- opcionalmente substituído por 1-2 átomos de halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquil- ou CH<sub>3</sub>-O- e heteroaril-CO- de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub>-alquil- ou CH<sub>3</sub>-O-.

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

R<sup>4.2</sup> representa H ou C<sub>1-3</sub>-alquil,

R<sup>5</sup> representa H ou metil;

ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam heterociclil de 4-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

#### **Modalidades preferidas**

[014] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa H.

[015] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>.

[016] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa piridinil.

[017] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa heteroaril de 5-6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.2</sup> e R<sup>1.5</sup>.

[018] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa heterociclil 5-6 membros contendo 1 ou 2

heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.4</sup>.

[019] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, tiofenil e piridinil, independentemente uns dos outros, substituídos por R<sup>1.2</sup>.

[020] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> representa pirazolil substituído por R<sup>1.5</sup>.

[021] Em outra modalidade da presente invenção:

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, tiofenil, fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>, piridinil substituído por R<sup>1.2</sup>, e pirazolil substituído por R<sup>1.5</sup>.

[022] Em outra modalidade da presente invenção:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, HF<sub>2</sub>C- H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-CO-, H<sub>3</sub>C-CO-NH-, e heteroaril de 5 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados do grupo N e O opcionalmente substituído por CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub> ou HF<sub>2</sub>C-;

R<sup>1.2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, metil, Br, Cl, F, H<sub>3</sub>C-O-, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N- e (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-;

R<sup>1.3</sup> representa H ou F;

R<sup>1.4</sup> representa H ou F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-;

e

R<sup>1.5</sup> representa H, metil ou butil.

[023] Em outra modalidade da presente invenção:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, HF<sub>2</sub>C- H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-CO-, H<sub>3</sub>C-CO-NH- e oxadiazolil substituído por F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-;

[024] Em outra modalidade da presente invenção:

$R^{1.2}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, metil, Br, Cl, F,  $H_3C-O-$ ,  $CF_3$ ,  $H_2N-$  e  $(H_3C)_2N-$ , preferivelmente H;

[025] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^{1.3}$  representa H ou F;

[026] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^{1.4}$  representa H ou  $F_3C-CH_2-$ ;

[027] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^{1.5}$  representa H, metil ou butil.

[028] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa H ou  $C_{1-2}$ -alquil.

[029] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa H.

[030] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa metil.

[031] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa etil.

[032] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^3$  representa H ou  $C_{1-2}$ -alquil.

[033] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^3$  representa H.

[034] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^3$  representa metil.

[035] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^3$  representa etil.

[036] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  representam H.

[037] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  representam metil.

[038] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa metil e  $R^3$  representa H.

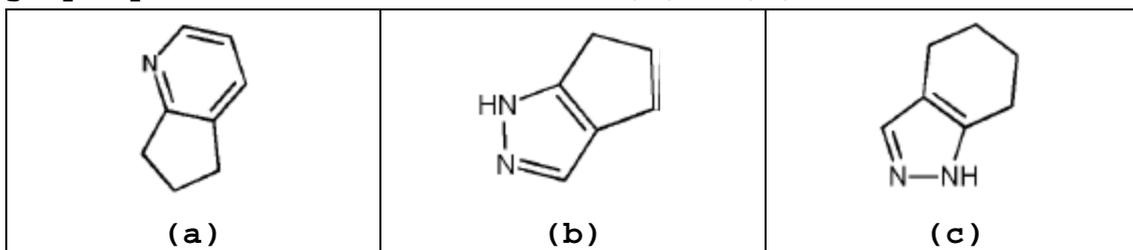
[039] Em outra modalidade da presente invenção:

$R^2$  e  $R^3$  juntos formam um  $C_{3-4}$ -cicloalquil ou heteroaril de 8 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N.

[040] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  juntos formam ciclopropil.

[041] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  juntos formam ciclobutil.

[042] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  juntos formam heteroaril de 8 a 9 membros selecionado do grupo que consiste nas fórmulas (a) a (c).

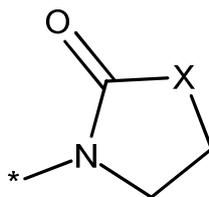


[043] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  representa  $R^{4.1}R^{4.2}N$  ou  $NC-$ .

[044] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  representa  $R^{4.1}R^{4.2}N$ .

[045] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  representa  $NC-$ .

[046] Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  representa um grupo de fórmula  $R^{4.a}$ .



$R^{4.a}$

[047] Em outra modalidade da presente invenção:

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-, pirimidinil, C<sub>3-4</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>,

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

e

R<sup>4.2</sup> representa H ou metil.

[048] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1</sup> representa C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-.

[049] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1</sup> representa H<sub>3</sub>C-CO-.

[050] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.2</sup> representa H.

[051] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.2</sup> representa metil.

[052] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1</sup> representa H<sub>3</sub>C-CO- e R<sup>4.2</sup> representa metil.

[053] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1</sup> representa pirimidinil.

[054] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1</sup> representa C<sub>3-4</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>.

[055] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, CH<sub>3</sub>, F e -CN;

[056] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1.1</sup> representa H.

[057] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1.2</sup> representa H ou F.

[058] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4.1.2</sup> representa H.

[059] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>5</sup> representa H ou metil.

[060] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>5</sup> representa H.

[061] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>5</sup> representa metil.

[062] Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> representa R<sup>4.1</sup>R<sup>4.2</sup>N, R<sup>4.1</sup> representa C<sub>1-4</sub>-alquil-CO- e R<sup>5</sup> representa H.

[063] Outra modalidade da presente invenção é um composto de fórmula I, em que:

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>, heteroaril de 5-6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.2</sup> e R<sup>1.5</sup>, heterociclil 5-6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.4</sup>;

em que:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>-alquil, CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-CO-, H<sub>3</sub>C-CO-NH- e heteroaril de 5 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados do grupo N e O opcionalmente substituído por CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub> ou HF<sub>2</sub>C-;

R<sup>1.2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>-alquil, CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-CO- e H<sub>3</sub>C-CO-NH-;

R<sup>1.3</sup> representa H ou F;

R<sup>1.4</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br,

Cl, F, C<sub>1-4</sub>-alquil, CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-  
 , (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-  
 , H<sub>2</sub>N-CO- e H<sub>3</sub>C-CO-NH-;

R<sup>1-5</sup> H ou C<sub>1-4</sub>-alquil,

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, independentemente uns dos outros,  
 selecionados do grupo que consiste em H e C<sub>1-3</sub>-alquil,

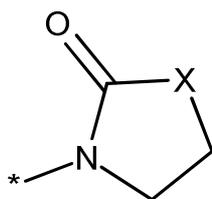
ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um 3-6 membros carbociclo ou um  
 heteroaril de 5 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

R<sup>4</sup> representa R<sup>4.1</sup>R<sup>4.2</sup>N- ou NC-;

ou

R<sup>4</sup> representa um grupo de fórmula R<sup>4.a</sup>



R<sup>4.a</sup>

em que:

X representa CH<sub>2</sub> ou O;

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-  
 CO-, heteroaril de 6 membros contendo 1-2 átomos de N, C<sub>3-4</sub>-  
 cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>,

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são  
 selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

R<sup>4.2</sup> representa H ou metil,

R<sup>5</sup> representa H ou metil;

ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam heterociclil 5-6 membros contendo  
 1-2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e

O.

[064] Outra modalidade da presente invenção é um composto de fórmula I, em que:

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em H, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, tiofenil, fenil substituído por  $R^{1.1}$  e  $R^{1.3}$ , piridinil substituído por  $R^{1.2}$ , e pirazolil substituído por  $R^{1.5}$ ;

em que:

$R^{1.1}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Cl, F,  $CF_3$ ,  $HF_2C-$ ,  $H_2N-S(O)_2-$ ,  $H_3C-NH-S(O)_2-$ ,  $(H_3C)_2N-S(O)_2-$ ,  $H_3C-NH-CO-$ ,  $H_3C-O-CO-$ ,  $H_2N-CO-$ ,  $H_3C-CO-NH-$  e oxadiazolil opcionalmente substituído por  $CF_3$ ,  $F_3C-CH_2$  e  $HF_2C-$ ;

$R^{1.2}$  é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, metil, Br, Cl, F,  $H_3C-O-$ ,  $CF_3$ ,  $H_2N-$  e  $(H_3C)_2N-$ ;

$R^{1.3}$  representa H ou F;

$R^{1.4}$  representa H ou  $F_3C-CH_2-$ ;

$R^{1.5}$  representa H, metil ou butil;

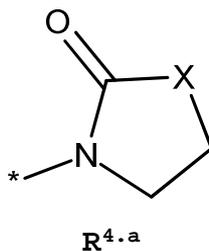
$R^2$  e  $R^3$  são, independentemente uns dos outros, selecionados do grupo que consiste em H e  $C_{1-2}$ -alquil,

ou

$R^2$  e  $R^3$  juntos formam um  $C_{3-4}$ -cicloalquil ou um heteroaril de 8 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

$R^4$  representa  $R^{4.1}R^{4.2}N-$  ou  $NC-$ ;

ou  $R^4$  representa um grupo de fórmula  $R^{4.a}$



em que:

X representa CH<sub>2</sub> ou O;

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-, pirimidinil, C<sub>3-4</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>,

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

R<sup>4.2</sup> representa H ou metil;

R<sup>5</sup> representa H ou metil;

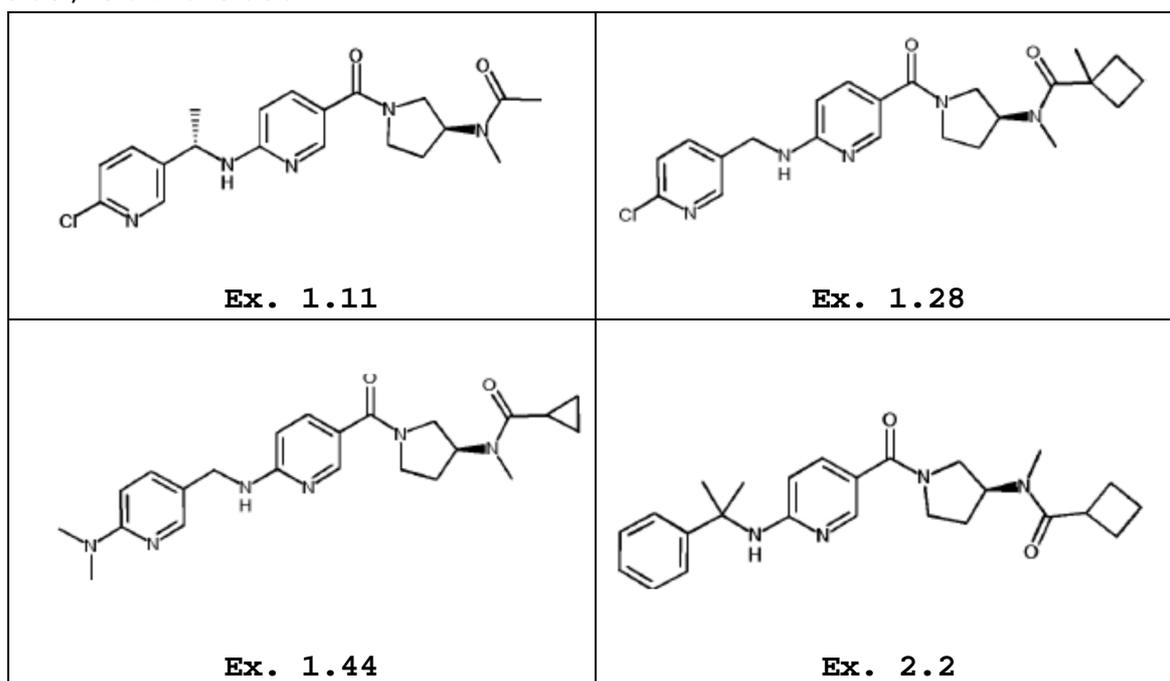
ou

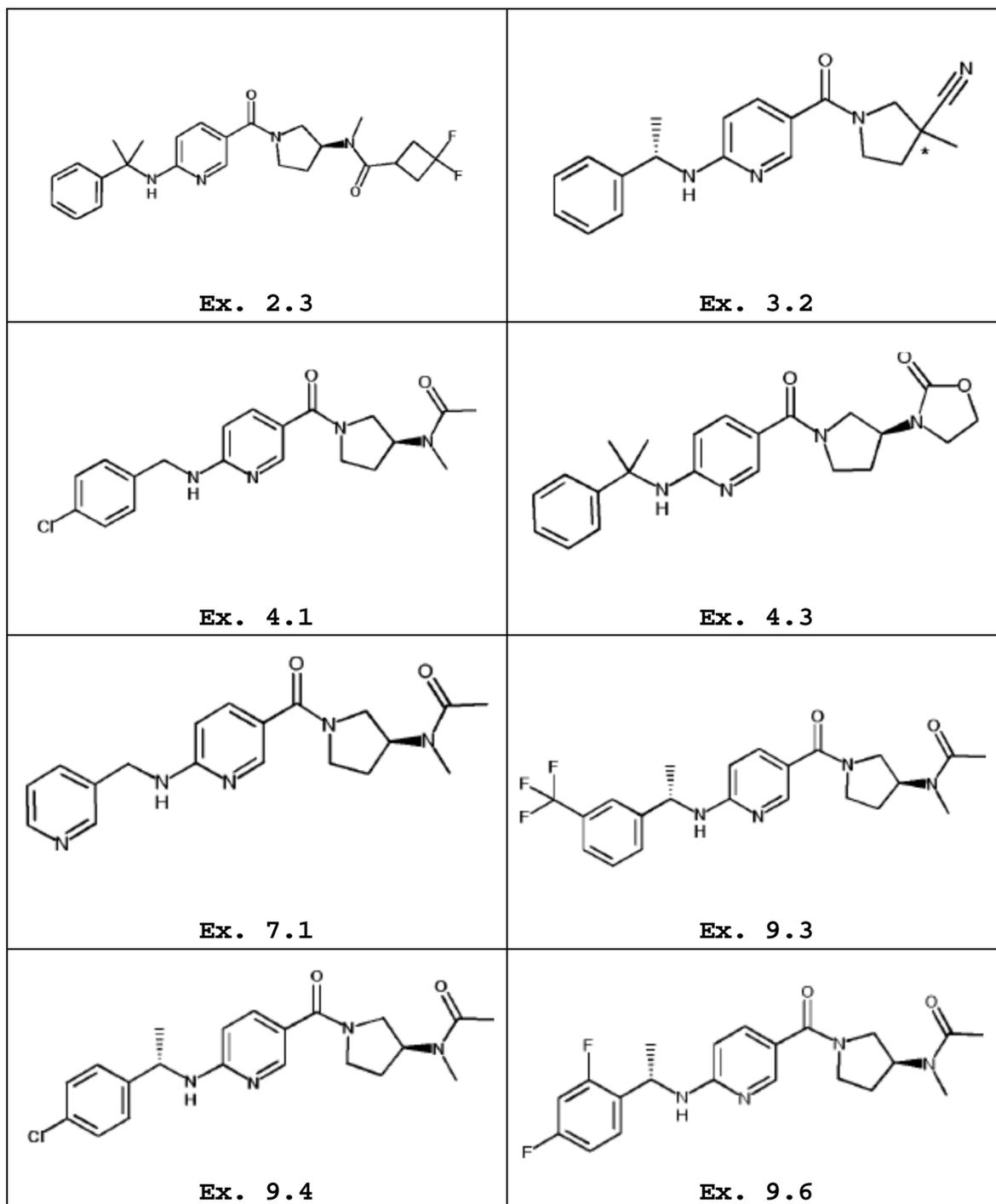
R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam oxanil;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

[065] Qualquer e cada uma das definições de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4.1</sup>, R<sup>4.2</sup>, R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, R<sup>1.1</sup>, R<sup>1.2</sup>, R<sup>1.3</sup>, R<sup>1.4</sup>, R<sup>1.5</sup> e X pode ser combinada entre elas.

[066] Em uma modalidade preferida da presente invenção, um composto de fórmula I é selecionado do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.





\* A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

[067] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste nos compostos de fórmula I acima, selecionados do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28,

1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.

[068] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste nos compostos de fórmula I acima, selecionados do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 4.1, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.

[069] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 1.11.

[070] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 1.28.

[071] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 1.44.

[072] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 2.2.

[073] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 2.3.

[074] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 3.2.

[075] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 4.1.

[076] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 4.3.

[077] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 7.1.

[078] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 9.3.

[079] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 9.4.

[080] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção é o composto do exemplo 9.6.

[081] Uma modalidade preferida adicional da presente

invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I acima, selecionados do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.

[082] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I acima, selecionados do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 4.1, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.

[083] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 1.11.

[084] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 1.28.

[085] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 1.44.

[086] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 2.2.

[087] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 2.3.

[088] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 4.1.

[089] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 7.1.

[090] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 9.3.

[091] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 9.4.

[092] Uma modalidade preferida adicional da presente invenção consiste em sais farmacologicamente aceitáveis do composto do exemplo 9.6.

[093] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[094] Uma modalidade adicional da presente invenção é um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável deste para uso como um medicamento.

[095] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[096] Além disso, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de fórmula geral I para o tratamento e/ou prevenção de uma doença e/ou condição associada ou modulada por Vanina-1 ou Vanina-2, especialmente Vanina-1 incluindo, sem limitação, o tratamento e/ou prevenção de doenças inflamatórias, preferivelmente doenças intestinais inflamatórias.

[097] Uma modalidade adicional da presente invenção

consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de doença de Crohn, colite ulcerativa, dermatite atópica, esclerose sistêmica, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), psoríase, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, artrite reumatóide, esclerodermia, asma, rinite alérgica, eczema alérgico, artrite reumatóide juvenil, artrite idiopática juvenil, doença enxerto versus hospedeiro, artrite psoriática, hiperlipidemia, câncer cólon-retal ou diabetes de início recente relacionado ao câncer pancreático.

[098] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose sistêmica, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), doença pulmonar obstrutiva crônica ou dermatite atópica, preferivelmente doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose sistêmica, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) ou dermatite atópica, particularmente preferido de doença de Crohn ou colite ulcerativa.

[099] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de doença de Crohn moderada a severa.

[100] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de colite ulcerativa.

[101] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de dermatite atópica.

[102] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste no uso de um composto de fórmula I para o tratamento de um paciente que sofre de NASH.

[103] Em uma modalidade adicional, é fornecido um método de tratamento de uma doença escolhida de doença de Crohn, colite ulcerativa, dermatite atópica, esclerose sistêmica, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), psoríase, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, artrite reumatóide, esclerodermia, asma, rinite alérgica, eczema alérgico, artrite reumatóide juvenil, artrite idiopática juvenil, doença enxerto versus hospedeiro, artrite psoriática, hiperlipidemia, câncer cólon-retal ou diabetes de início recente relacionado ao câncer pancreático que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a primeira modalidade ou qualquer uma de suas modalidades relacionadas ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[104] Em uma modalidade adicional, é fornecido um processo para a preparação de um composto de acordo com a primeira modalidade ou qualquer uma de suas modalidades relacionadas pelos métodos mostrados nesse relatório descritivo abaixo.

[105] Em um aspecto adicional, a presente invenção está relacionada a um composto de fórmula geral 1 para uso no tratamento e/ou prevenção das doenças e condições mencionadas acima.

[106] Em um aspecto adicional, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de fórmula geral 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção

das doenças e condições mencionadas acima.

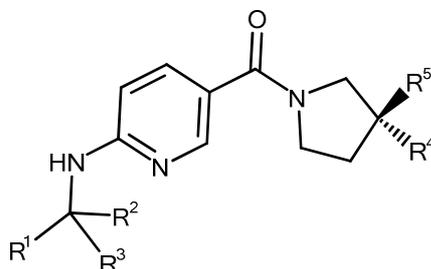
[107] Em um aspecto adicional, a presente invenção está relacionada aos métodos para o tratamento ou prevenção das doenças e condições mencionadas acima, cujo método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral 1 a um ser humano.

[108] A quantidade ou dosagem terapêutica farmacologicamente eficaz real normalmente dependerá de fatores conhecidos por aqueles habilitados na técnica como, por exemplo, idade e peso do paciente, via de administração e severidade da doença. Em qualquer caso, os compostos serão administrados em dosagens e de uma forma que permitam que uma quantidade farmacologicamente eficaz seja liberada com base na condição única do paciente.

[109] Uma modalidade adicional da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica que compreende adicionalmente um composto de fórmula I, um composto farmacologicamente ativo selecionado do grupo que consiste em um agente imunomodulador, um agente antiinflamatório ou um agente quimioterápico. Exemplos desses agentes incluem, sem limitação, ciclofosfamida, micofenolato (MMF), hidroxicloroquina, glicocorticóides, corticosteróides, imunossuppressores, NSAIDs, inibidores da enzima ciclooxigenase não-específicos e COX-2-específicos, antagonistas dos receptores do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), antagonistas de IL12/23 e IL23, anticorpos de bloqueio de integrina  $\alpha 4\beta 7$ , inibidores não-seletivos e seletivos de JAK quinase e metotrexato, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas.

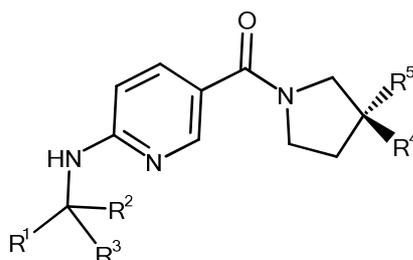
[110] Outra modalidade da presente invenção consiste nos

compostos de fórmula IA ou nos sais farmacologicamente aceitáveis destes.



**IA**

[111] Outra modalidade da presente invenção consiste nos compostos de fórmula IB ou nos sais farmacologicamente aceitáveis destes.



**IB**

[112] Outra modalidade da presente invenção consiste nos compostos de fórmula IC ou nos sais farmacologicamente aceitáveis destes.

### **Definições**

[113] Aos termos não especificamente definidos nesse relatório descritivo devem ser dados os significados que seriam dados a eles por aqueles habilitados na técnica à luz da revelação e do contexto. Como usados no relatório descritivo, no entanto, salvo especificação em contrário, os seguintes termos possuem o significado indicado e as seguintes convenções são a ele aderidas.

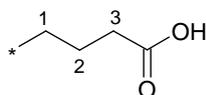
[114] Nos grupos, radicais, ou porções definidas abaixo, o número de átomos de carbono é frequentemente especificado

precedendo o grupo, por exemplo, C<sub>1-6</sub>-alquil significa um grupo ou radical alquil que possui 1 a 6 átomos de carbono. Em geral, em grupos como HO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, CN (ciano), HOOC, F<sub>3</sub>C ou semelhantes, aqueles habilitados na técnica podem ver o ponto (ou pontos) de adesão do radical à molécula pelas valências livres do próprio grupo. Para grupos combinados que compreendem dois ou mais subgrupos, o último subgrupo denominado é o ponto de adesão do radical, por exemplo, o substituinte "aril-C<sub>1-3</sub>-alquil" significa um grupo aril que está ligado a um grupo C<sub>1-3</sub>-alquil, o último do qual está ligado ao núcleo ou ao grupo ao qual o substituinte está anexado.

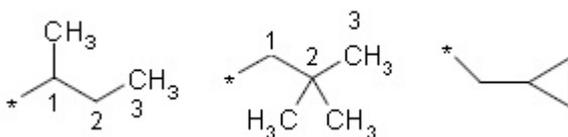
[115] Caso um composto da presente invenção seja retratado em forma de um nome químico e como uma fórmula, no caso de qualquer discrepância a fórmula deve prevalecer.

[116] A numeração dos átomos de um substituinte começa com o átomo que está mais perto do núcleo ou do grupo ao qual o substituinte está anexado.

[117] Por exemplo, o termo "grupo 3-carboxipropil" representa o seguinte substituinte:



em que o grupo carbóxi está anexado ao terceiro átomo de carbono do grupo propil. Os termos grupo "1-metilpropil", "2,2-dimetilpropil" ou "ciclopropilmetil" representam os seguintes grupos:



[118] O asterisco pode ser usado em subfórmulas para indicar a ligação que está conectada à molécula central, como definida.

[119] O termo "substituído", como usado nesse relatório descritivo, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável.

[120] Salvo quando especificamente indicado, ao longo do relatório descritivo e das reivindicações em anexo, certa fórmula ou nome químico deve englobar tautômeros e todos os estereoisômeros, isômeros ópticos e geométricos (por exemplo, enantiômeros, diastereômeros, isômeros E/Z etc.) e racematos destes, bem como misturas em proporções diferentes dos enantiômeros, misturas de diastereômeros ou misturas separadas de qualquer uma das formas precedentes nas quais esses isômeros e enantiômeros existem, bem como sais, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis destes e solvatos destes como, por exemplo, hidratos, incluindo solvatos dos compostos livres ou solvatos de um sal do composto.

[121] Em geral, estereoisômeros substancialmente puros podem ser obtidos de acordo com os princípios sintéticos conhecidos por aqueles habilitados no campo, por exemplo, por separação de misturas correspondentes, por utilização de materiais de partida estereoquimicamente puros e/ou por síntese estereosseletiva. É conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, por exemplo, por resolução de formas racêmicas ou por síntese, por exemplo,

partindo de materiais de partida opticamente ativos e/ou por utilização de reagentes quirais.

[122] Os compostos enantiomericamente puros dessa invenção ou intermediários podem ser preparados por meio de síntese assimétrica, por exemplo, por preparação e subsequente separação de compostos ou intermediários diastereoméricos apropriados, que podem ser separados por métodos conhecidos (por exemplo, por separação cromatográfica ou cristalização) e/ou por utilização de reagentes quirais, por exemplo, materiais de partida quirais, catalisadores quirais ou auxiliares quirais.

[123] Além disso, é sabido por aqueles habilitados na técnica como preparar compostos enantiomericamente puros a partir das misturas racêmicas correspondentes, por exemplo, por separação cromatográfica das misturas racêmicas correspondentes em fases estacionárias quirais; ou por resolução de uma mistura racêmica com o uso de um agente de resolução apropriado, por exemplo, por meio da formação de sal diastereomérico do composto racêmico com ácidos ou bases opticamente ativos, resolução subsequente dos sais e liberação do composto desejado pelo sal; ou por derivatização dos compostos racêmicos correspondentes com reagentes auxiliares quirais opticamente ativos, subsequente separação de diastereômero e remoção do grupo auxiliar quiral; ou por resolução cinética de um racemato (por exemplo, por resolução enzimática); por cristalização enantiosseletiva de um conglomerado de cristais enantiomorfos sob condições adequadas; ou por cristalização (fracionada) por um solvente adequado na presença de um auxiliar quiral opticamente ativo.

[124] A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada

nesse relatório descritivo para ser referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de avaliação médica sólida, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, e compatíveis com uma proporção risco/benefício razoável.

[125] Como aqui usado nesse relatório descritivo, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" se refere aos derivados dos compostos revelados nos quais o composto parental é modificado por produção de sais de ácido, preferivelmente ácido forte, ou base destes. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos como, por exemplo, aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos como, por exemplo, ácidos carboxílicos; e semelhantes.

[126] Por exemplo, esses sais incluem sais de ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido hidrobrômico, ácido clorídrico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido 4-metil-benzenossulfônico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico e ácido tartárico.

[127] Sais farmacologicamente aceitáveis adicionais podem ser formados com cátions de amônia, L-arginina, cálcio, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, magnésio, N-metil-D-glucamina, potássio, sódio e tris(hidroximetil)-aminometano.

[128] Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente

invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma porção básica ou ácida por métodos convencionais de química. Geralmente, esses sais podem ser preparados por reação das formas de ácido ou base livre desses compostos com uma quantidade suficiente da base ou ácido apropriada em água ou em um diluente orgânico como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila, ou uma mistura destes.

[129] Sais de outros ácidos além daqueles mencionados acima que, por exemplo, são úteis para purificação ou isolamento dos compostos da presente invenção (por exemplo, sais de trifluoracetato) também compreendem uma parte da invenção.

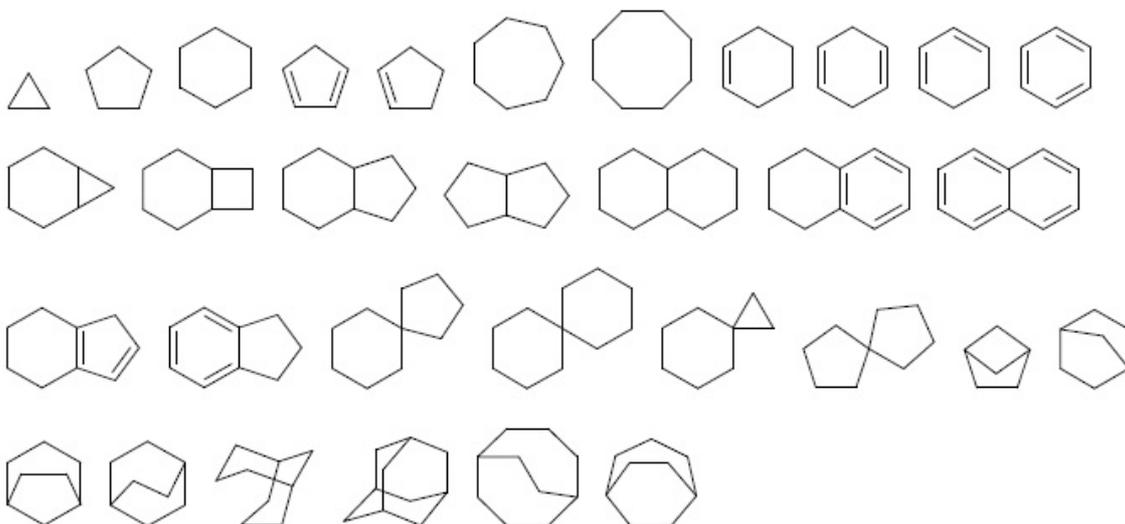
[130] O termo "halogênio" geralmente representa flúor, cloro, bromo e iodo.

[131] O termo "C<sub>1-n</sub>-alquil", em que n é um número inteiro selecionado de 2, 3, 4, 5 ou 6, preferivelmente 4 ou 6, isoladamente ou em combinação com outro radical, representa um radical hidrocarboneto acíclico, saturado, ramificado ou linear com 1 a n átomos de C. Por exemplo, o termo C<sub>1-5</sub>-alquil engloba os radicais H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- e H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

[132] O termo "C<sub>3-n</sub>-cicloalquil", em que n é um número inteiro de 4 a n, isoladamente ou em combinação com outro radical, representa um radical hidrocarboneto cíclico, saturado, não-ramificado com 3 a n átomos de C. Por exemplo, o termo C<sub>3-7</sub>-cicloalquil inclui ciclopropil, ciclobutil,

ciclopentil, ciclohexil e cicloheptil.

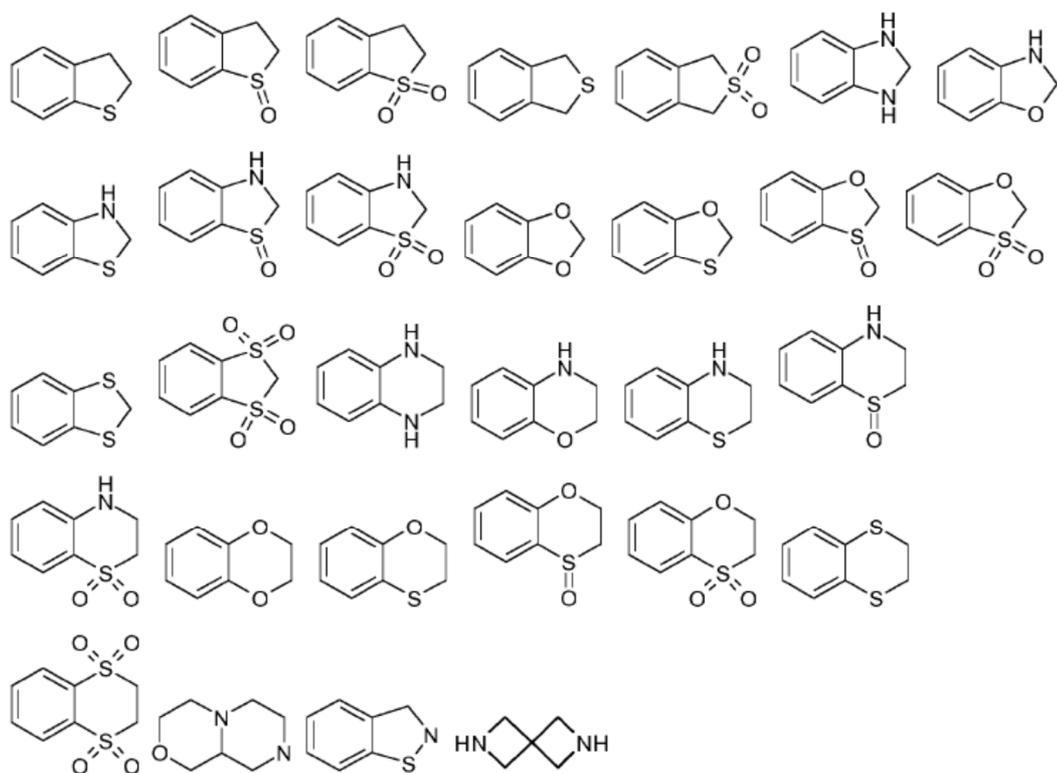
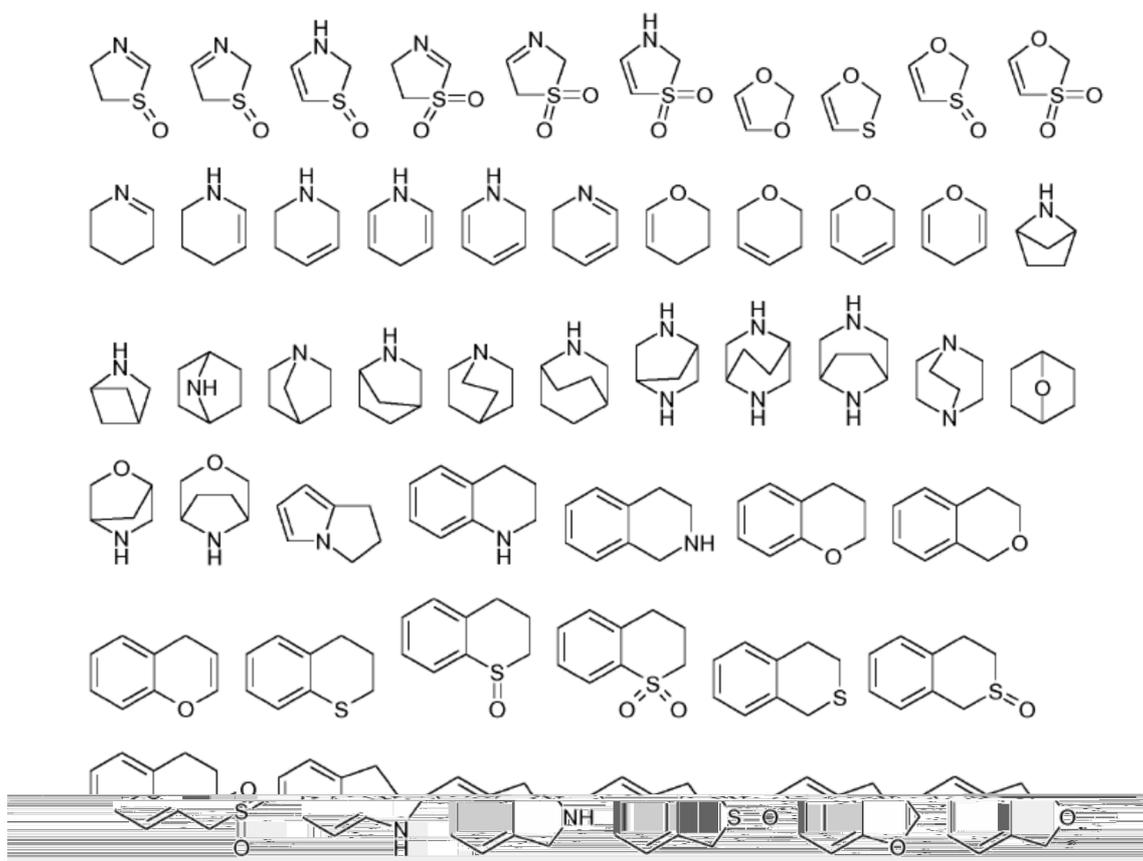
[133] O termo "carbociclil" ou "carbociclo", como usado isoladamente ou em combinação com outro radical, significa uma estrutura de anel mono-, bi- ou tricíclico que consiste em 3 a 14 átomos de carbono. O termo "carbociclil" ou "carbociclo" se refere aos sistemas de anel totalmente saturados e aromáticos e sistemas de anel parcialmente saturados. O termo "carbociclil" ou "carbociclo" engloba sistemas fundidos, em ponte e espirocíclicos.



[134] O termo "aril", como usado nesse relatório descritivo, isoladamente ou em combinação com outro radical, representa um grupo carbocíclico aromático monocíclico que contém 6 átomos de carbono que é opcionalmente ainda fundido a um segundo grupo carbocíclico de cinco- ou seis membros, que é opcionalmente aromático, saturado ou insaturado. Aril inclui, sem limitação, fenil, indanil, indenil, naftil, antracenil, fenantrenil, tetrahidronaftil e diidronaftil.

[135] O termo "heterociclil" ou "heterociclo" significa sistemas de anel mono- ou policíclico, saturado ou insaturado, que incluem sistema de anel aromático que contém

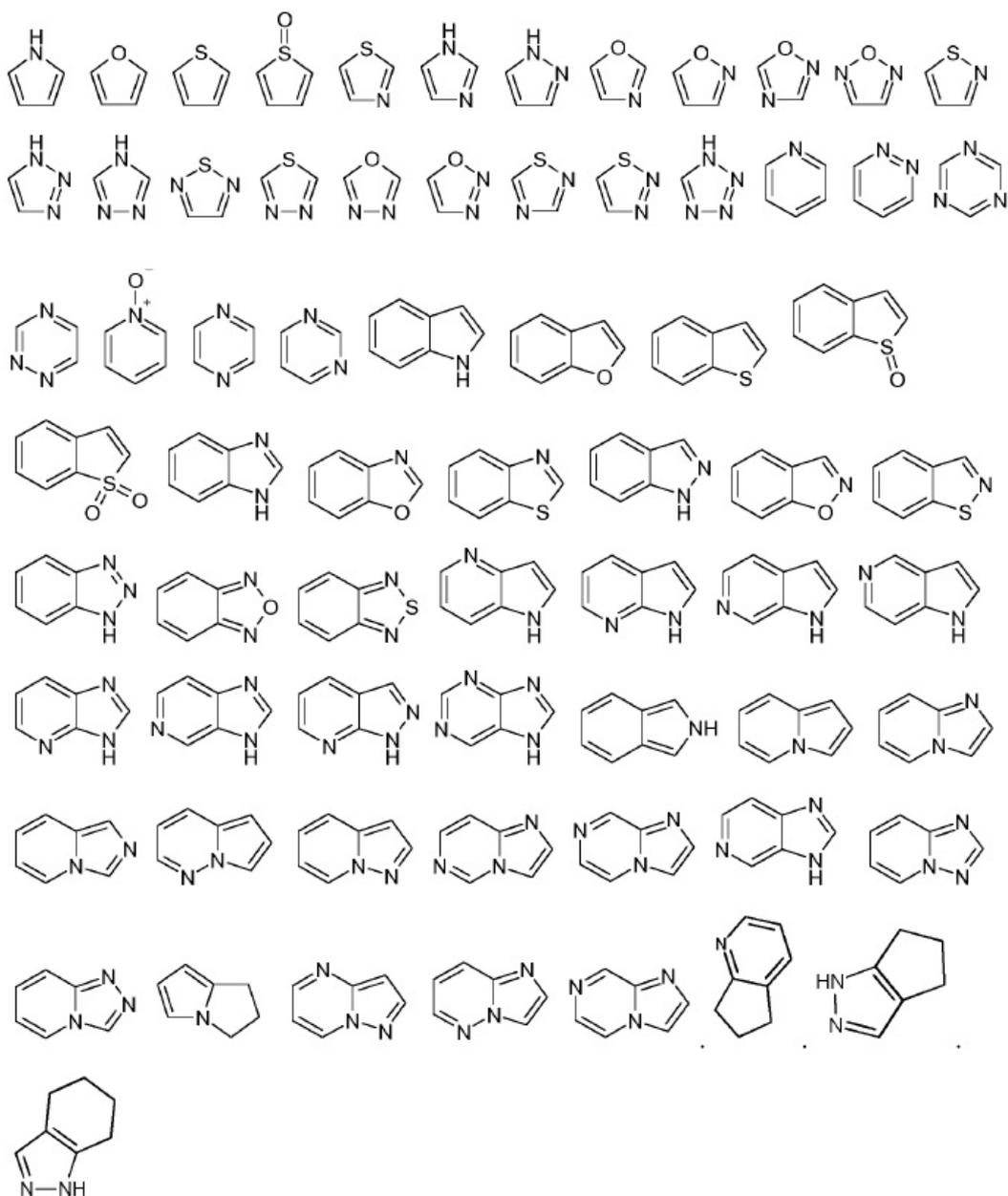




[137] O termo "heteroaril" significa sistemas de anel mono- ou policíclico que contêm um ou mais heteroátomos

selecionados de  $N$ ,  $O$  ou  $S(O)_r$ , em que  $r = 0, 1$  ou  $2$ , que consiste em 5 a 14 átomos do anel, em que pelo menos um dos heteroátomos é parte do anel aromático. O termo "heteroaril" visa incluir todas as formas isomérica possíveis.

[138] Dessa forma, o termo "heteroaril" inclui as seguintes estruturas exemplares que não são retratadas como radicais, na medida em que cada forma é opcionalmente anexada por meio de uma ligação covalente a qualquer átomo, desde que as valências apropriadas sejam mantidas



[139] Muitos dos termos apresentados acima podem ser usados repetidamente na definição de uma fórmula ou grupo e, em cada caso, possuem um dos significados apresentados acima, independentemente uns dos outros.

[140] Preparações adequadas para administração dos compostos de fórmula 1 serão evidentes para aqueles habilitados na técnica e incluem, por exemplo, comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios, drágeas, pastilha, soluções, xaropes, elixires, sachês, injetáveis, inalantes e pós etc., preferivelmente comprimidos.

[141] Comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, por misturação de um ou mais compostos de acordo com fórmula I com excipientes conhecidos, por exemplo, diluentes inertes, carreadores, desintegrantes, adjuvantes, tensoativos, ligantes e/ou lubrificantes.

[142] O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", para os objetivos dessa invenção, significa uma quantidade de substância que é capaz de reduzir sintomas de uma enfermidade ou aliviar esse sintomas, ou que prolongam a sobrevivência de um paciente tratado.

[143] Características e vantagens da presente invenção ficarão evidentes a partir dos exemplos detalhados seguintes que ilustram os fundamentos da invenção como exemplo, sem restringir seu escopo:

#### **Preparação dos compostos de acordo com a invenção**

##### **Métodos sintéticos gerais**

[144] Os compostos de acordo com a presente invenção e seus intermediários podem ser obtidos com o uso de métodos de síntese que são conhecidos por aqueles habilitados na técnica e descritos na literatura de síntese orgânica. De

preferência, os compostos são obtidos de forma análoga aos métodos de preparação explicados mais totalmente a seguir, em particular como descrito na seção experimental. Em alguns casos, a ordem na realização das etapas de reação pode ser variada. Variantes dos métodos de reação que são conhecidas por aqueles habilitados na técnica, mas não descritas em detalhe nesse relatório descritivo, também podem ser usadas.

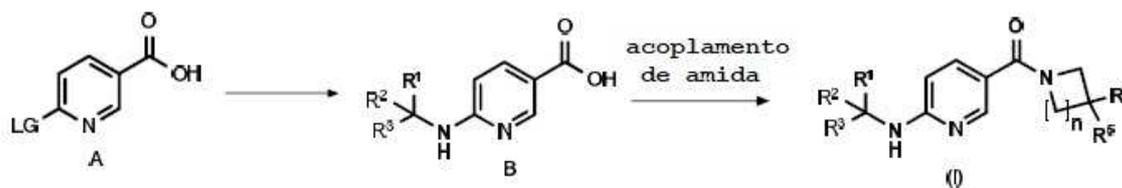
[145] Os processos gerais para a preparação dos compostos de acordo com a invenção ficarão evidentes para aqueles habilitados na técnica com o estudo dos esquemas seguintes. Os materiais de partida podem ser preparados por métodos que são descritos na literatura ou nesse relatório descritivo, ou podem ser preparados de uma forma análoga ou similar. Quaisquer grupos funcionais nos materiais de partida ou intermediários podem ser protegidos com o uso de grupos de proteção convencionais. Esses grupos de proteção podem ser clivados novamente em um estágio adequado dentro da sequência de reação como uso de métodos com os quais aqueles habilitados na técnica estão familiarizados.

[146] Os compostos de acordo com a invenção são preparados pelos métodos de síntese descritos a seguir, nos quais os substituintes das fórmulas gerais possuem os significados apresentados anteriormente nesse relatório descritivo. Esses métodos servem como uma ilustração da invenção, sem restringir seu tema e o escopo dos compostos reivindicados a esses exemplos. Quando a preparação de compostos de partida não é descrita, eles podem ser obtidos comercialmente ou podem ser preparados analogamente aos compostos ou métodos conhecidos descritos nesse relatório descritivo. As substâncias descritas na literatura são

preparadas de acordo com os métodos de síntese publicados.

[147] Compostos de fórmula (I) podem ser preparados como mostrado no Esquema I abaixo.

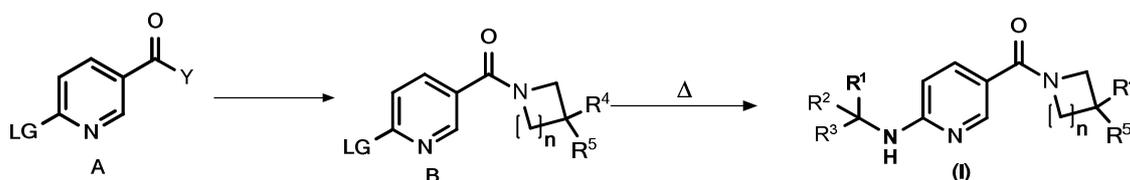
**Esquema I:**



[148] No esquema I, piridina **A**, é tratada com uma amina primária apropriada sob temperatura elevada para gerar piridina **B**. Um acoplamento de amida (por exemplo, TBTU ou HATU como reagente de acoplamento) com um heterociclo apropriado na etapa seguinte gera o composto de fórmula geral (I).

[149] Alternativamente compostos de fórmula (I) podem ser preparados como mostrado no Esquema II abaixo.

**Esquema II:**

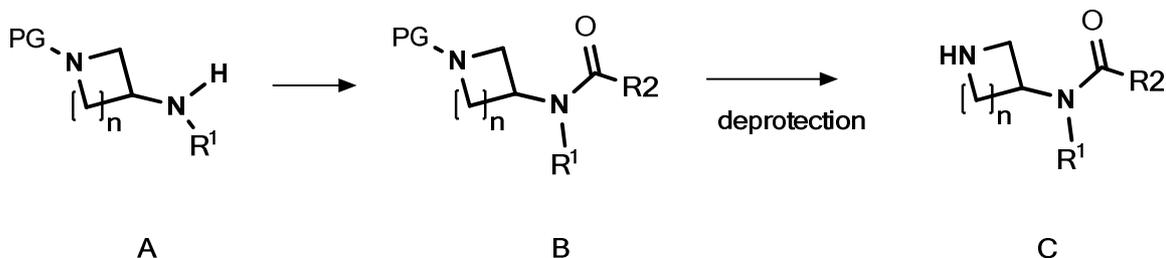


[150] No esquema II, cloreto ácido **A** (Y = Cl) é tratado com um heterociclo apropriado para gerar piridina **B**. Alternativamente, ácido carboxílico (Y = OH) é tratado com um heterociclo apropriado na presença de um reagente de acoplamento (por exemplo, TBTU ou HATU) para gerar piridina **B**. O grupo abandonador (LG) em piridina **B** pode ser substituído por uma amina primária apropriada com o uso de temperatura elevada para gerar o composto de fórmula geral (I).

[151] As amins heterocíclicas usadas nas reações

descritas previamente podem ser obtidas por utilização de métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, como exemplificado no Esquema III abaixo:

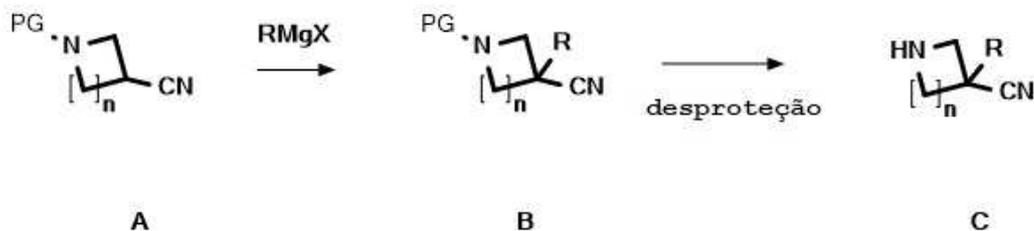
**Esquema III:**



[152] No esquema III, amina **A** é acilada com um agente de acilação apropriado para gerar amida **B**, que pode ainda ser desprotegida (por exemplo, HCl ou TFA para PG = BOC) para gerar a amina desejada **C**.

[153] Uma opção adicional de geração dessas aminas desejadas é retratada no Esquema IV abaixo:

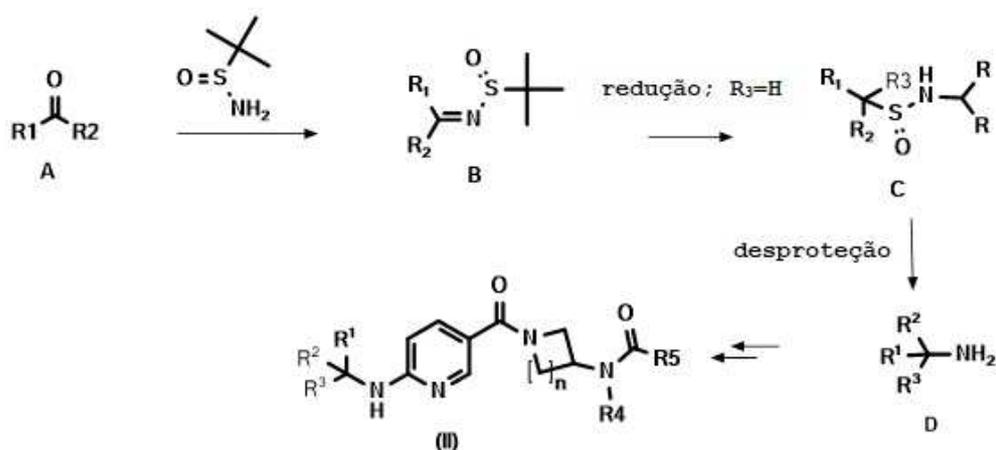
**Esquema IV:**



[154] No esquema IV, nitrila **A** é tratada com um agente de alquilação sob condições básicas para gerar nitrila **B** e subsequentemente desprotegida (por exemplo, HCl ou TFA para PG = BOC) para gerar a amina **C**.

[155] Compostos de fórmula (II) podem ser preparados como mostrado no Esquema V:

**Esquema V:**



[156] No esquema V, a cetona ou aldeído **A** é reagido com um auxiliar apropriado (por exemplo, alquil sulfinamida) para gerar composto **B**. Essa imina é reduzida com um reagente de borohidreto para gerar os intermediários **C**. Após desproteção até amina **D** (por exemplo, com HCl), compostos de fórmula (II) são então obtidos.

#### Parte experimental

[157] Características e vantagens da presente invenção ficarão evidentes a partir dos exemplos detalhados seguintes, que ilustram os fundamentos da invenção como forma de exemplo, sem restringir seu escopo.

[158] O termo "temperatura ambiente" representa uma temperatura de cerca de 20°C, por exemplo, entre 19 e 24°C.

#### Abreviações:

ACN	Acetonitrila
Aq.	Aquoso
BOC	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
°C	Grau celsius
CDI	Carbonildiimidazol
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
Conc.	Concentrada
DCM	Diclorometano

DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
ESI-MS	Espectrometria de massa por ionização por eletrospray
EtOAc/EE	Acetato de etila
EtOH	Etanol
Eq	Equivalente
Ex	Exemplo
Exc.	Excesso
h	Hora
H <sub>2</sub> O	Água
HATU	Hexafluorfosfato de <i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urânio
HCl	Ácido clorídrico
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HCOOH	Ácido fórmico
L	Litro
LHMDS	Lítio bis(trimetilsilil)amida
MeOH	Metanol
M	Peso molar
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mmol	Milimol
MTBE	<i>terc</i> -Butilmetiléter
MPLC	Cromatografia líquida de desempenho médio
MW	Peso molecular
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sódio

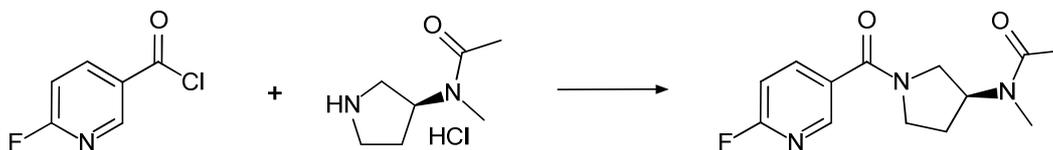
NH <sub>3</sub>	Amônia
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amônio
N°	Número
PE	Éter de petróleo
PTK	Cartucho de transferência de fase
RT	Temperatura ambiente (cerca de 20°C)
R <sub>t</sub>	Tempo de retenção
saturada	Saturada
sc	Supercrítico
TBAOH	Hidróxido de tetrabutilamônio
TBTU	Tetrafluorborato de benzotriazolil tetrametilurônio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
Ti(iPrO) <sub>4</sub>	Isopropóxido de titânio(IV)
TLC	Cromatografia de camada delgada em SiO <sub>2</sub>

### Preparação de compostos de partida

#### Exemplo I

#### Exemplo I.1

### *N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida



[159] Quatro g (22,38 mmol) de *N*-Metil-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]acetamida (N° CAS 1215264-39-3) e 14,83 ml (106,55 mmol) de TEA são diluídos com 30 ml de DCM e resfriados com um banho de gelo. 3,40 g (21,31 mmol) de

cloreto de 2-fluorpiridina-5-carbonila (N° CAS 65352-94-5) dissolvidos em 5 ml de DCM são adicionados à mistura. A mistura de reação é agitada a 0°C por 10 min. O precipitado é filtrado e o filtrado é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel; DCM/MeOH) para fornecer o produto.

$C_{13}H_{16}FN_3O_2$  (M = 265,28 g/mol)

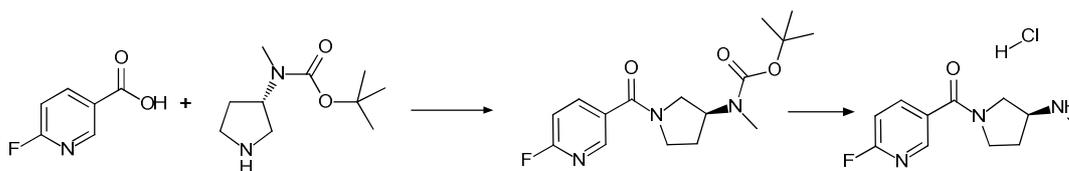
ESI-MS: 266 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,63 min (método A)

### Exemplo II

#### Exemplo II.1

#### Cloridrato de (3S)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)-N-metilpirrolidin-3-amina



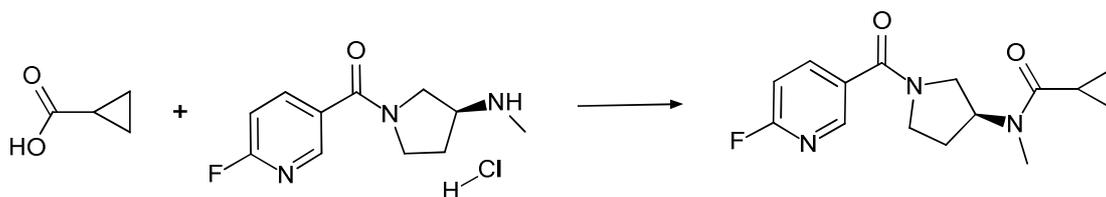
[160] Um g (7,09 mmol) de ácido 6-fluornicotínico (N° CAS 403-45-2), 1,56 g (7,80 mmol) de (S)-3-(N-BOC-N-metilamino)pirrolidina (N° CAS 169750-01-0), 2,62 g (8,15 mmol) de TBTU e 1,84 ml (10,63 mmol) de DIPEA são diluídos com 7 ml de DMF e agitados em temperatura ambiente. A mistura de reação é tratada com água e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As fases orgânicas reunidas em pool são secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e reduzidas em vácuo.

[161] O produto bruto é diluído com 20 ml de 1,4-dioxano e 10 ml de cloreto de hidrogênio (4 N em 1,4-dioxano) são adicionados, e depois a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h. O solvente é evaporado sob pressão reduzida para obter o produto.

$C_{11}H_{14}FN_3O \cdot HCl$  (M = 259,71 g/mol)  
 ESI-MS: 224 [M+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC): 0,60 min (método C)

**Exemplo III****Exemplo III.1**

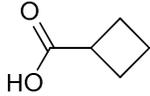
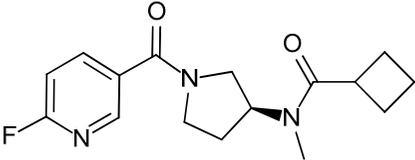
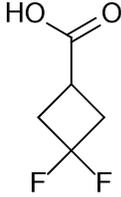
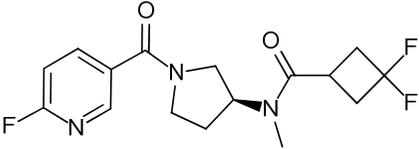
***N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]-*N*-metilciclopropano-carboxamida**



[162] Cinquenta mg (0,58 mmol) de ácido ciclopropanocarboxílico (N<sup>o</sup> CAS 1759-53-1), 181 mg (0,70 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]-*N*-metilciclopropano-carboxamida (Exemplo II.1), 214 mg (0,67 mmol) de TBTU e 0,30 ml (1,74 mmol) de DIPEA são diluídos com 4 ml de DMF e agitados em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação é filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) para gerar o produto.

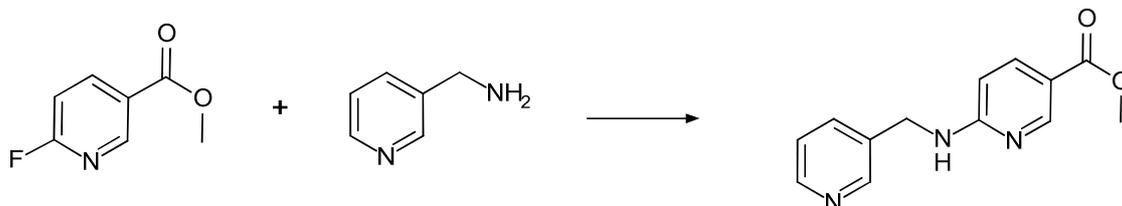
$C_{15}H_{18}FN_3O_2$  (M = 291,32)  
 ESI-MS: 292 [M+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC) 0,71 min (método C)

[163] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo III.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida	Estrutura	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
III.2	 II.1		306 [M+H] <sup>+</sup>	0,75 (C)
III.3	 II.1		342 [M+H] <sup>+</sup>	0,76 (C)

**Exemplo IV****Exemplo IV.1**

**Metil 6-[[ (piridin-3-il)metil]amino]piridina-3-carboxilato**



[164] Uma mistura de 500 mg (3,22 mmol) de éster metílico de ácido 6-fluornicotínico (N° CAS 1427-06-1), 349 mg (3,22 mmol) de 3-picolilamina (N° CAS 3731-52-0) e 2,21 ml (12,89 mmol) de DIPEA em 5 ml de DMSO é agitada a 120°C por 6 h, e depois filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) para obter o produto.

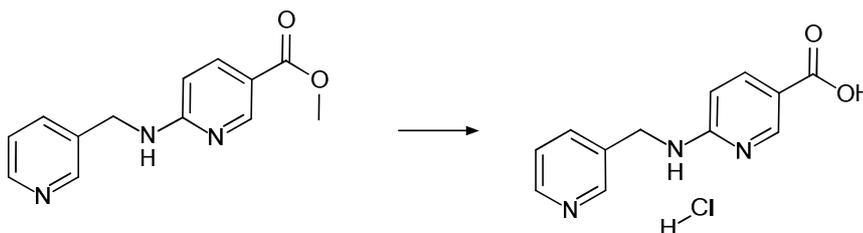
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 243.26)

ESI-MS: 244 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC) 0,74 min (método C)

**Exemplo V****Exemplo V.1**

**Cloridrato de ácido 6-[[ (piridin-3-il)metil]amino]piridina-3-carboxílico**



[165] 1,6 g (6,58 mmol) de metil 6-[[ (piridin-3-il)metil]amino]piridina-3-carboxilato (Exemplo IV.1) e 30,0

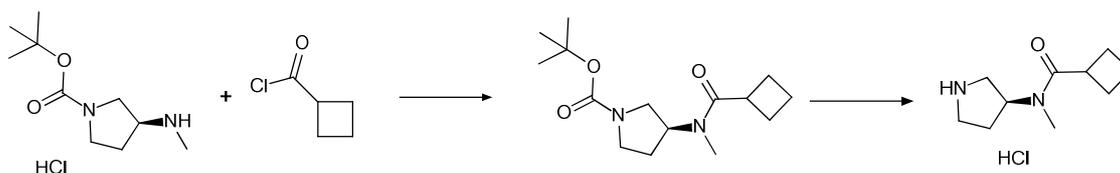
ml (180 mmol) de cloreto de hidrogênio 6 N são agitados a 95°C por 3 h. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é coevaporado uma vez com 30 ml de tolueno e uma vez com 40 ml de ACN, e depois 30 ml de ACN são adicionados. O sólido é filtrado, lavado com 30 ml de ACN e seco sob pressão reduzida a 50°C por 3 h para fornecer o produto.

$C_{12}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$  (M = 265.70)  
 ESI-MS: 230 [M+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC) 0,15 min (método C)

### Exemplo VI

#### Exemplo VI.1

#### Cloridrato de N-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]ciclobutanocarboxamida



[166] Uma mistura de 1,00 g (4,22 mmol) de cloridrato *tert*-butil (3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 1004538-30-0) e 2,94 ml (21,12 mmol) de TEA em 25 ml de DCM é resfriada com um banho de gelo e 0,53 ml (4,65 mmol) de cloreto de ciclobutanocarbonila (N° CAS 5006-22-4) é adicionado gota-a-gota dentro de 10 min. O precipitado é filtrado. O filtrado é diluído com DCM, lavado com uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, e depois com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e reduzido em vácuo para fornecer o produto protegido por BOC.

$C_{15}H_{20}N_2O_2$  (M = 282,38 g/mol)  
 ESI-MS: 227 [M-tBu+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC): 0,94 min (método C)

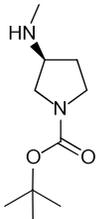
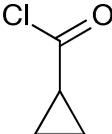
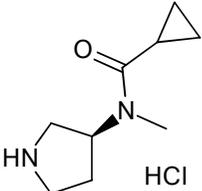
[167] O produto mencionado acima é dissolvido com 3 ml de MeOH e 3 ml (12,00 mmol) de cloreto de hidrogênio 4 N em 1,4-dioxano são adicionados. A mistura de reação é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo para obter o produto.

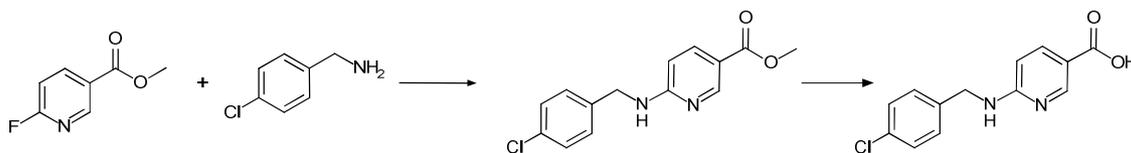
$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$  (M = 218,72 g/mol)

ESI-MS: 183 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,68 min (método C)

[168] O composto seguinte é preparado de acordo com o procedimento geral (Exemplo VI.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
VI.2				etapa 2; 1 h	169 [M+H] <sup>+</sup>	0,57 (C)

**Exemplo VII****Exemplo VII.1****Ácido 6-[[ (4-clorofenil)metil]amino}piridina-3-carboxílico**

[169] Uma mistura de 400 mg (2,58 mmol) de éster metílico de ácido 6-fluornicotínico (N° CAS 1427-06-1), 627 µl (5,16 mmol) de 4-clorobenzilamina (N° CAS 104-86-9) e 2,21 ml (10 mmol) de DIPEA em 3 ml de DMSO é agitada a 120°C por 2 h. Mediante término da reação, a mistura é diluída com MeOH (2 ml), filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para obter o produto desejado.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 276,72 g/mol)

ESI-MS: 277 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,81 min (método C)

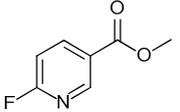
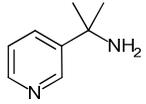
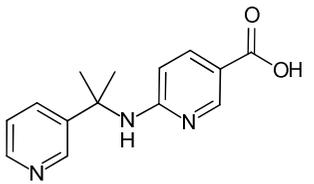
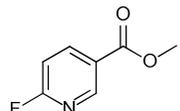
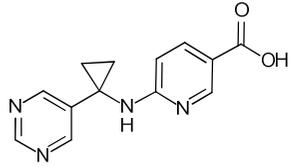
[170] O produto mencionado acima é diluído com 4 ml de cloreto de hidrogênio solução (1:1 HCl concentrado/H<sub>2</sub>O) e agitado a 100°C por 2 h. O solvente é removido em vácuo para obter o produto.

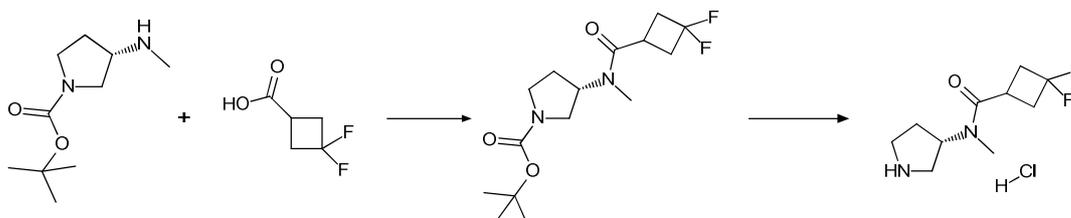
C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 262,69 g/mol)

ESI-MS: 263 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,73 min (método A)

[171] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo VII.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
VII.2				<p><u>Etapa 1:</u> de um dia para o outro; 2 ml de HCl semiconcentrado; 2,5 h a 80°C</p>	258 [M+H] <sup>+</sup>	0,28 (A)
VII.3		XIX.1		<p><u>Etapa 1:</u> 4 h <u>Etapa 2:</u> 2,5 h</p>	257 [M+H] <sup>+</sup>	0,23 (A)

**Exemplo VIII****Exemplo VIII.1****Cloridrato de 3,3-difluór-N-metil-N-[(3S)-pirrolidina-3-il]ciclobutano-1-carboxamida**

[172] A uma mistura contendo 1,00 g (4,99 mmol) de *terc*-butil (3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 147081-59-2), 0,75 g (5,24 mmol) de ácido 3,3-difluorciclobutano-carboxílico (N° CAS 107496-54-8) e 1,72 ml (9,99 mmol) de DIPEA dissolvido em 10 ml de THF é adicionado 1,99 g (5,24 mmol) de HATU. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois é reduzida em vácuo e o resíduo é recolhido com EtOAc. A fase orgânica é lavada com ácido cítrico (20%) e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O material bruto é tratado com 50 ml de cloreto de hidrogênio (1,25 M em EtOH) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura é evaporada em vácuo e o resíduo é coevaporado com isopropanol para gerar o produto.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>\*HCl (M = 254,70 g/mol)

ESI-MS: 219 [M+H]<sup>+</sup>

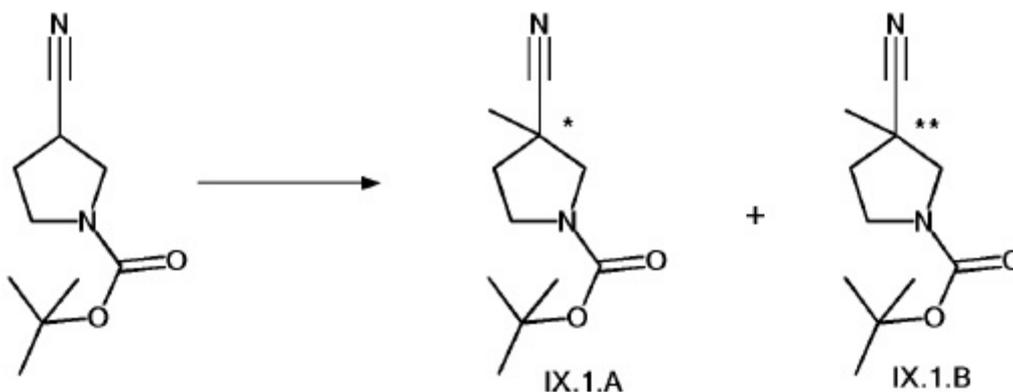
R<sub>t</sub> (HPLC): 0,45 min (método B)

**Exemplo IX****Exemplo IX.1.A e Exemplo IX.1.B*****terc*-Butil (3R)-3-ciano-3-metilpirrolidina-1-**

carboxilato

*terc*-Butil  
carboxilato

(3*S*)-3-ciano-3-metilpirrolidina-1-



[173] A uma mistura de 2,70 g (13,8 mmol) de *terc*-butil 3-cianopirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 122684-34-8) e 40 ml de THF são adicionados 15,1 ml (15,1 mmol) de LiHMDS a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após agitação 30 min a  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1,28 ml (20,6 mmol) de iodometano é adicionado gota-a-gota. A mistura de reação é agitada 30 min a  $-78^{\circ}\text{C}$  e 30 min em temperatura ambiente. A mistura é derramada em 100 ml de uma mistura de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e água (1:1) e extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por SFC quiral (CHIRAL\_ART® Celulose-SC 20 x 250 mm; 5  $\mu\text{m}$ ;  $\text{scCO}_2$  / 2-propanol + 20 mM de  $\text{NH}_3$  95:5) para gerar ambos os enantiômeros. A estereoquímica absoluta no centro quiral dos compostos enantiomericamente puros não foi determinada.

Produto IX.1.A (que elui em primeiro lugar):

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (M = 210,27 g/mol)

Rt (HPLC): 2,58 min (método F)

Produto IX.1.B (que elui em segundo lugar):

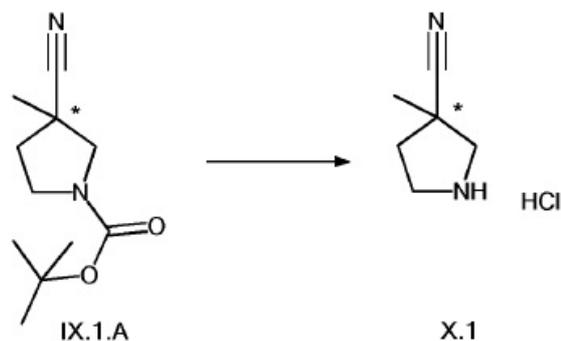
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (M = 210,27 g/mol)

Rt (HPLC): 3,65 min (método F)

**Exemplo X**

**Exemplo X.1**

**Cloridrato de (3S ou 3R)-3-metilpirrolidina-3-carbonitrila**



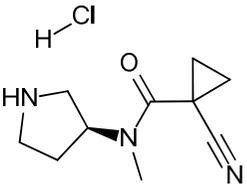
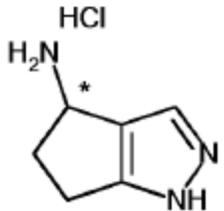
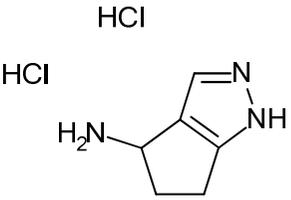
[174] A uma mistura de 1,25 g (5,95 mmol) ou enantiômero puro de *tert*-butil 3-ciano-3-metilpirrolidina-1-carboxilato (Exemplo IX.1.A) em 10 ml de 1,4-dioxano são adicionados 2,97 ml (11,9 mmol) de HCl (4 M em 1,4-dioxano) e a mistura é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O precipitado obtido é retirado por filtração, lavado com 1,4-dioxano e seco ao ar livre.

$C_6H_{10}N_2 \cdot HCl$  (M = 146.62 g/mol)

ESI-MS: 111 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> (TLC): 0,3 (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0,1)

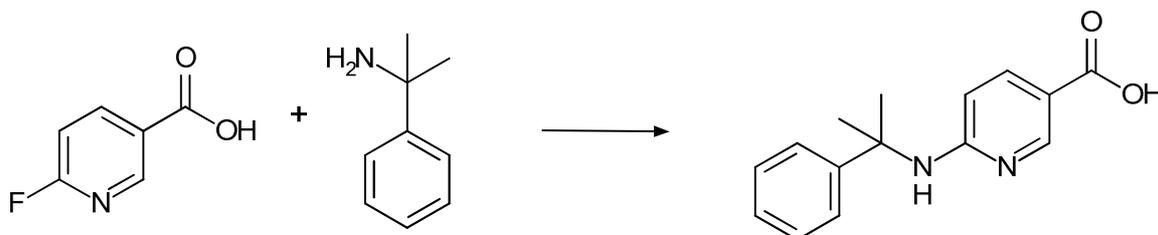
[175] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo X.1) descrito acima:

Ex.	Material de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
X.2	XVIII.1		<u>Desenvolvimento:</u> concentração em vácuo; é usado como tal na etapa seguinte	194 [M+H] <sup>+</sup>	0,52 (C)
X.3	XXIX.1.A		HCl excessivo (5 M em iPrOH); 2 h; <u>desenvolvimento:</u> concentração em vácuo; é usado como tal na etapa seguinte		
X.4	XXVIII.1		HCl excessivo; temperatura ambiente; <u>desenvolvimento:</u> concentração em vácuo; é usado como tal na etapa seguinte	124 [M+H] <sup>+</sup>	0,21 (C)

\* A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente puro não foi determinada.

**Exemplo XI****Exemplo XI.1**

**Ácido**                      **6-[(2-fenilpropan-2-il)amino]piridina-3-**  
**carboxílico**



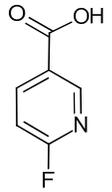
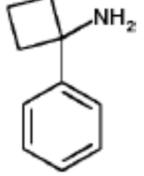
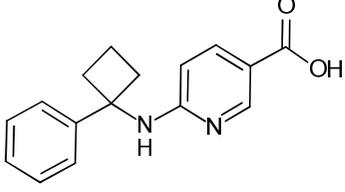
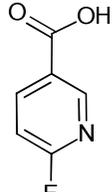
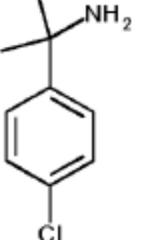
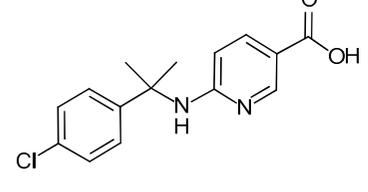
[176] Cem mg (0,71 mmol) de ácido 6-fluorpiridina-3-carboxílico (N° CAS 403-45-2) e 383 mg (2,83 mmol) de cumilamina (N° CAS 585-32-0) são diluídos com 2 ml de NMP e agitada a 150°C por 12 h. A mistura de reação é acidificada com cloreto de hidrogênio aquoso 4 N e purificada por HPLC para obter o produto.

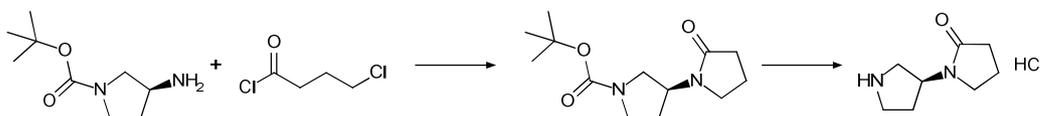
$C_{15}H_{16}N_2O_2$                       (M = 256,30 g/mol)

ESI-MS:                              257 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC):                        0,71 min (método A)

[177] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo XI.1) descrito acima:

Ex.	Material de partida	Estrutura	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XI.2					269 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (A)
XI.3				3,33 equivalentes de amina; <u>purificação:</u> HPLC; frações evaporadas e o precipitado filtrado, lavado com água e seco a 50°C	291 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (A)

**Exemplo XII****Exemplo XII.1****Cloridrato de (3'S)-[1,3'-bipirrolidin]-2-ona**

[178] Dois g (10,74 mmol) de *tert*-Butil (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 147081-44-5) são diluídos com 20 ml de DCM e 4 ml de hidróxido de sódio (50% em água) e resfriados até 0°C. 1,09 ml (9,66 mmol) de cloreto de 4-clorobutanoíla (N° CAS 4635-59-0) é dissolvido com 10 ml de DCM e adicionado gota-a-gota à mistura de reação. A mistura de reação é agitada por 1 h a 0°C. 3,48 g (5,37 mmol) de TBAOH (40% em MeOH) são adicionados à mistura. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, diluída com água e a camada aquosa é extraída três vezes com DCM. As fases orgânicas reunidas em pool são secas por passagem através de um PTK e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel; ciclohexan/EtOAc, 15% até 100%) para gerar o intermediário desejado.

$C_{13}H_{22}N_2O_3$  (M = 254,33 g/mol)

ESI-MS: 255 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,83 min (método C)

[179] O intermediário mencionado acima é dissolvido com 2,5 ml de 1,4-dioxano e 5,0 ml (20 mmol) de cloreto de hidrogênio (4 N em 1,4-dioxano) são adicionados. Um pouco de MeOH também é adicionado para solubilizar a mistura de reação, e depois ela é agitada em temperatura ambiente de um

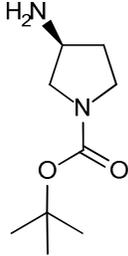
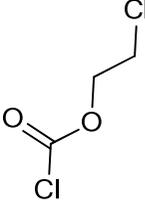
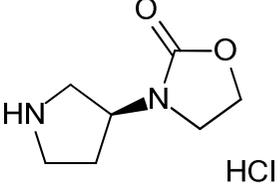
dia para o outro e reduzida até a secura em vácuo para fornecer o produto.

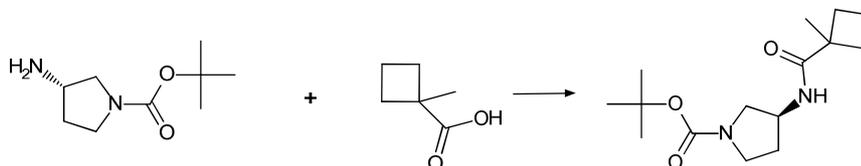
$C_8H_{14}N_2O \cdot HCl$  (M = 190,67 g/mol)

ESI-MS: 155 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,27 min (método C)

[180] O composto seguinte é preparado de acordo com o procedimento geral (Exemplo XII.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XII.2					157 [M+H] <sup>+</sup>	0,17 (C)

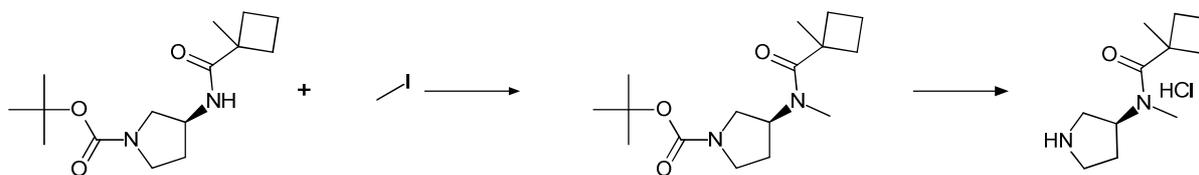
**Exemplo XIII****Exemplo XIII.1*****terc*-Butil (3S)-3-(1-metilciclobutanoamido)pirrolidina-1-carboxilato**

[181] 0,55 g (4,83 mmol) de ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (N° CAS 147081-44-5) é diluído com 7,5 ml de DMF e 2,08 ml (12,08 mmol) de DIPEA e 1,94 g (6,04 mmol) de TBTU são adicionados. Após agitação em temperatura ambiente por 30 min, 0,75 g (4,03 mmol) de *terc*-Butil (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 147081-44-5) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é diluída com EtOAc, lavada uma vez com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>, lavada uma vez com uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl e duas vezes com salmoura. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado sob pressão reduzida para gerar o produto.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 282,38 g/mol)

ESI-MS: 183 [M+H-BOC]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,92 min (método C)

**Exemplo XIV****Exemplo XIV.1****Cloridrato de *N*,1-dimetil-*N*-[(3S)-pirrolidin-3-il]ciclobutano-1-carboxamida**

[182] 1,37 g (4,85 mmol) de *terc*-Butil (3S)-3-(1-

metilciclobutanoamido)pirrolidina-1-carboxilato (Exemplo XIII.1) é diluído com 10 ml de THF e 0,44 ml (7,03 mmol) de iodeto de metila é adicionado. A mistura é resfriada até -10°C e agitada a -10°C por um tempo curto. Após adição de 0,33 g (8,31 mmol) de hidreto de sódio, a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e EtOAc é adicionada e a mistura bifásica é vigorosamente agitada por um tempo curto e depois separada. A fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secas por passagem através de um PTK e evaporadas. O material bruto é purificado por HPLC para gerar o intermediário desejado.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 296.41 g/mol)

ESI-MS: 297 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,98 min (método A)

[183] O intermediário mencionado acima é dissolvido com 4,00 ml de MeOH e 4,00 ml (16 mmol) de cloreto de hidrogênio (4 N em 1,4-dioxano) e agitado em temperatura ambiente ao longo do fim de semana. A mistura de reação é reduzida até a secura em vácuo para fornecer o produto.

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O \* HCl (M = 232,75 g/mol)

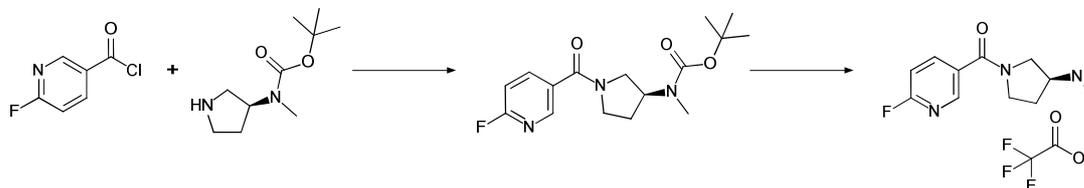
ESI-MS: 197 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,57 min (método A)

### Exemplo XV

#### Exemplo XV.1

**Ácido (3S)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)-N-metilpirrolidin-3-amina trifluoracético**



[184] A uma mistura gelada de 2,84 g (14.17 mmol) de *tert*-butil *N*-metil-*N*-[(3*S*)-pirrolidín-3-il]carbamato (N° CAS 169750-01-0) e 9,86 ml (70,83 mmol) de TEA em 70 ml de DCM são adicionados 2,26 g (14,17 mmol) de cloreto de 6-fluorpiridina-3-carbonila (N° CAS 65352-94-5) gota-a-gota. A mistura de reação é agitada por 10 min a 0°C. Os precipitados são filtrados e o filtrado é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, DCM/MeOH, 1% até 10%) para obter o produto protegido por BOC.

$C_{16}H_{22}FN_3O_3$  (M = 323,36 g/mol)

ESI-MS: 324 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,89 min (método C)

[185] O intermediário mencionado acima é dissolvido com 25 ml de DCM, e depois 5 ml de TFA são adicionados e ele é agitado em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é evaporada sob pressão reduzida para gerar o produto.

$C_{11}H_{14}FN_3O * C_2HF_3O_2$  (M = 337,27 g/mol)

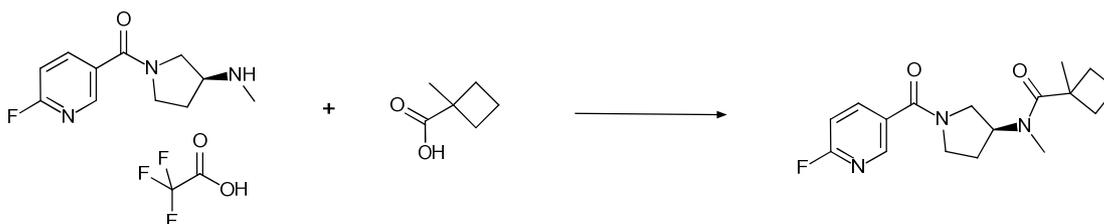
ESI-MS: 224 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,61 min (método C)

### Exemplo XVI

#### Exemplo XVI.1

#### ***N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]-*N*,1-dimetilciclobutano-1-carboxamida**



[186] 1,1 g (3,26 mmol) de ácido (3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)-*N*-metilpirrolidín-3-amina

trifluoracético (Exemplo XV.1), 0,45 g (3,91 mmol) de ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (N° CAS 32936-76-8) e 2,79 ml (16,30 mmol) de DIPEA são diluídos com 10 ml de DMF e 1,86 g (4,89 mmol) de HATU é adicionado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 10 min, e depois diluída com DCM e lavada uma vez com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, lavada uma vez com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e salmoura. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e reduzida até a secura em vácuo. O material bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, DCM/MeOH, 1% até 10%) para fornecer o produto.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 319,37 g/mol)

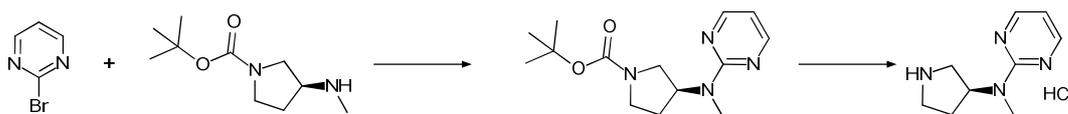
ESI-MS: 320 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,80 min (método C)

### Exemplo XVII

#### Exemplo XVII.1

#### Cloridrato de N-Metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-2-amina



[187] Um g (6,29 mmol) de 2-bromopirimidina (N° CAS 4595-60-2), 1,51 g (7,55 mmol) de *tert*-butil (3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato (N° CAS 147081-59-2) e 3,81 ml (22,01 mmol) de DIPEA são diluídos com 10 ml de DMF e agitados a 120°C por 2 h. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, DCM/MeOH, 0% até 4%) para fornecer o produto protegido por BOC.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 278.35 g/mol)

ESI-MS: 279 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,87 min (método A)

[188] O intermediário mencionado acima é dissolvido com 10 ml de MeOH, 4 ml de HCl (4 N em 1,4-dioxano) são adicionados e ele é agitado em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é evaporada sob pressão reduzida para gerar o produto.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub> \* HCl (M = 214,70 g/mol)

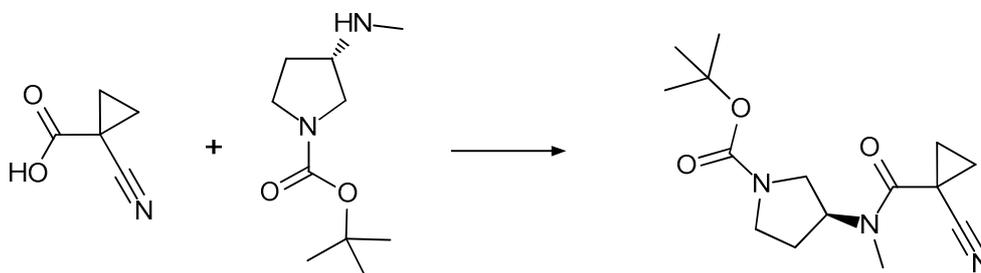
ESI-MS: 179 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,15 min (método A)

### Exemplo XVIII

#### Exemplo XVIII.1

#### **terc-Butil (3S)-3-(N-metil-1-cianociclopropanoamido) pirrolidina-1-carboxilato**



[189] Cento e cinquenta mg (1,35 mmol) de ácido 1-cianociclopropano-1-carboxílico (N<sup>o</sup> CAS 6914-79-0), 300 mg (1,5 mmol) de terc-butil (3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato (N<sup>o</sup> CAS 147081-59-2), 500 mg (1,56 mmol) de TBTU e 0,6 ml (3,47 mmol) de DIPEA são diluídos com 4 ml de DMF e agitados em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação é filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para fornecer o produto.

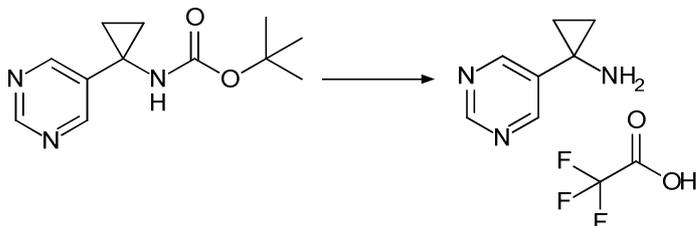
C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M = 293,36 g/mol)

ESI-MS: 294 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,90 min (método C)

**Exemplo XIX****Exemplo XIX.1**

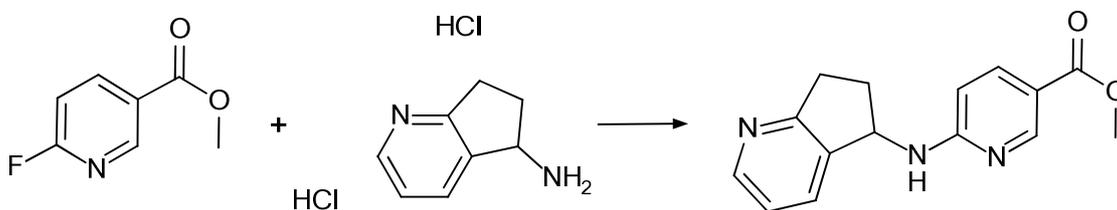
**Trifluoracetato de 1-(pirimidin-5-il)ciclopropan-1-  
amina**



[190] Trifluoracetato de 1-(pirimidin-5-il)ciclopropan-1-amina é preparado de acordo com o procedimento descrito em WO 2016193844.

**Exemplo XX****Exemplo XX.1**

**Metil 6-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}amino)  
piridina-3-carboxilato**



[191] 0,37 g (2,41 mmol) de metil 6-fluorpiridina-3-carboxilato (N° CAS 1427-06-1), 0,50 g (2,41 mmol) de dicloridrato de 5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-amina (N° CAS 1187930-17-1), 2,48 ml (14,49 mmol) de DIPEA e 5 ml de DMSO são agitados a 120°C por 1 h. A mistura de reação é diluída com EtOAc e lavada duas vezes com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e reduzida em vácuo para gerar o produto.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 269,30 g/mol)

ESI-MS: 270 [M+H]<sup>+</sup>

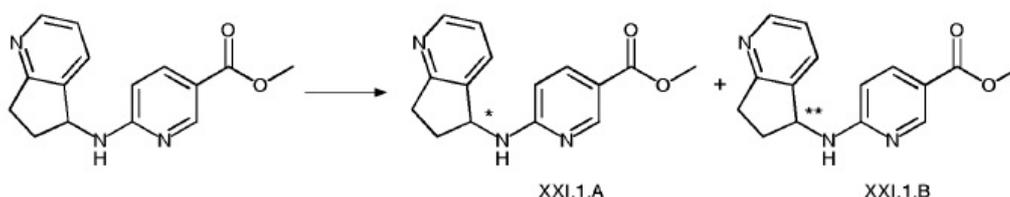
R<sub>t</sub> (HPLC): 0,54 min (método A)

**Exemplo XXI**

**Exemplo XXI.1.A e Exemplo XXI.1.B**

Metil 6-{{(5S)-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}amino}piridina-3-carboxilato

Metil 6-{{(5R)-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}amino}piridina-3-carboxilato



[192] 0,65 g (2,41 mmol) de metil 6-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}amino)piridina-3-carboxilato (Exemplo XX.1) é purificado por SFC quiral (Lux® Amilose-22,1 x 250 mm; 5 µm; scCO<sub>2</sub>/MeOH + 20 mM de NH<sub>3</sub> 75:25) para gerar ambos os enantiômeros. A estereoquímica absoluta no centro quiral dos compostos enantiomericamente puros não foi determinada.

Produto XXI.1.A (que elui em primeiro lugar):

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 269,30 g/mol)

R<sub>t</sub> (HPLC): 2,32 min (método H)

Produto XXI.1.B (que elui em segundo lugar):

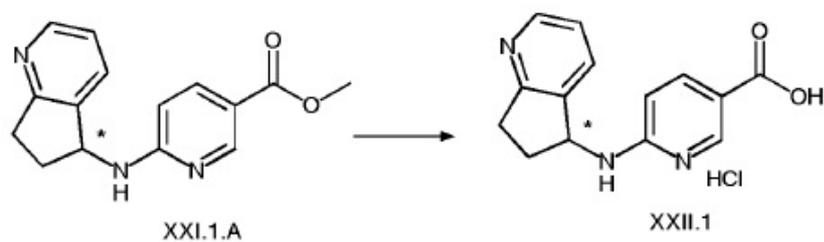
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 269,30 g/mol)

R<sub>t</sub> (HPLC): 3,31 min (método H)

**Exemplo XXII**

**Exemplo XXII.1**

Cloridrato de ácido 6-{{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}amino}piridina-3-carboxílico



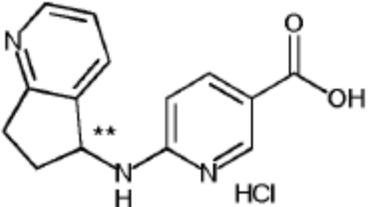
[193] Trinta mg (0,11 mmol) de metil 6-{[5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il]amino}piridina-3-carboxilato (Exemplo XXI.1.A) em 1 ml de cloreto de hidrogênio 6 N são agitados a 80°C por 1 h. A mistura de reação é evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto.

$C_{14}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  (M = 291,73 g/mol)

ESI-MS: 256 [M+H]<sup>+</sup>

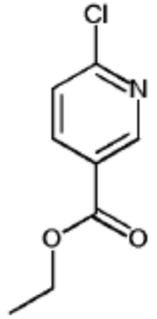
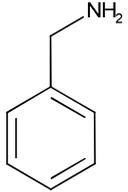
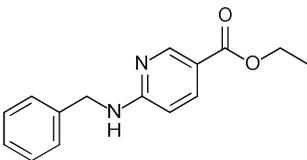
R<sub>t</sub> (HPLC): 0,09 min (método A)

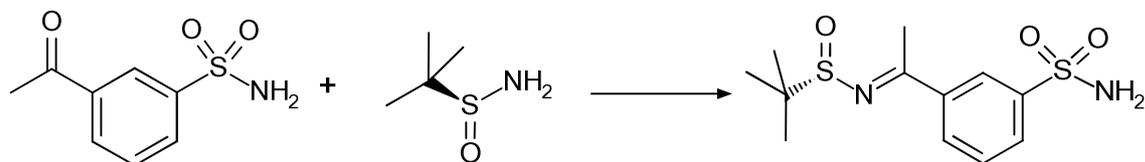
[194] O composto seguinte é preparado de acordo com o procedimento geral (Exemplo XXII.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXII.2	XXI.1.B		2 h	256 [M+H] <sup>+</sup>	0,09 (A)

\* e \*\*: A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente puro não foi determinada.



Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXIII.2				<p>3 equivalentes de <math>K_2CO_3</math>; 2 h; em microondas;  <u>desenvolvimento:</u>  derramada em solução aquosa de <math>Na_2CO_3</math>;  precipitado filtrado</p>	<p>257  <math>[M+H]^+</math></p>	

**Exemplo XXIV****Exemplo XXIV.1****3-[(1E)-1-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}etil]benzeno-1-sulfonamida**

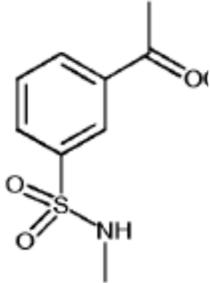
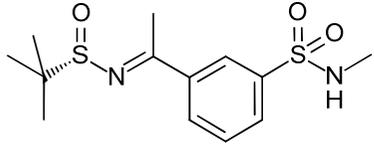
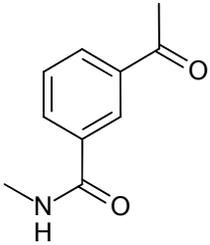
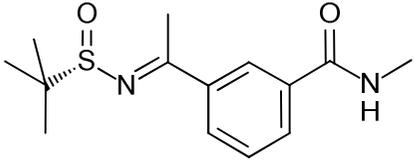
[197] 0,20 g (1,00 mmol) de 3-acetilbenzeno-1-sulfonamida (N° CAS 35203-88-4), 0,49 g (4,02 mmol) de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (N° CAS 146374-27-8) e 1,95 ml (10,04 mmol) de isopropóxido de titânio (IV) em 2 ml de THF são agitados a 80°C de um dia para o outro. A mistura de reação é resfriada e diluída com 10 ml de salmoura e 20 ml de água. O precipitado é filtrado através de celite e lavado com EtOAc. A fase orgânica é separada e lavada com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e reduzida até a secura em vácuo para fornecer o produto.

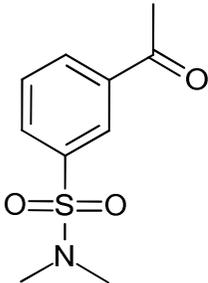
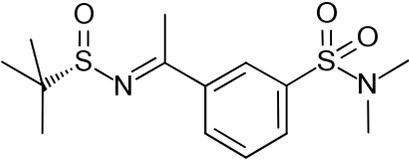
C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M = 302.42 g/mol)

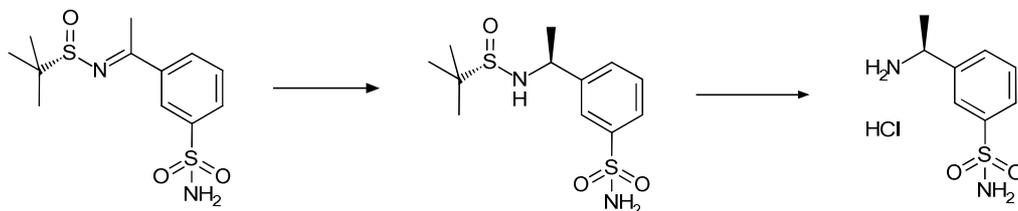
ESI-MS: 303 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,68 min (método C)

[198] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo XXIV.1) descrito acima:

Ex.	Material de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXIV.2			5 equivalentes de $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ ; 30 min; <u>desenvolvimento:</u> secagem da fase orgânica com PTK	317 [M+H] <sup>+</sup>	0,87 (A)
XXIV.3			2,0 equivalentes de sulfonamida; 2,5 equivalentes de $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ ; 30 min; <u>desenvolvimento:</u> secagem da fase orgânica com PTK	281 [M+H] <sup>+</sup>	0,82 (A)

XXIV.4	 <p>Chemical structure of N,N-dimethyl-4-(acetylsulfonyl)benzamide: A benzene ring with a dimethylsulfonamide group (-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) at the para position and an acetyl group (-COCH<sub>3</sub>) at the other para position.</p>	 <p>Chemical structure of N,N-dimethyl-4-(dimethylsulfonamido)benzamide: A benzene ring with a dimethylsulfonamide group (-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) at the para position and a dimethylsulfonamide group (-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) at the other para position.</p>	2,5 equivalentes de sulfinamida; 3,0 equivalentes de Ti(iPrO) <sub>4</sub> ; 30 min	331 [M+H] <sup>+</sup>	0,92 (A)
--------	--	---	---	---------------------------	-------------

**Exemplo XXV****Exemplo XXV.1****Cloridrato de 3-[(1S)-1-aminoetil]benzeno-1-sulfonamida**

[199] 0,57 g (0,94 mmol) de 3-[(1E)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}etil]benzeno-1-sulfonamida (Exemplo XXIV.1) é dissolvido com 5 ml de THF, 0,1 ml de água é adicionado e a mistura é resfriada até  $-50^{\circ}\text{C}$ . À mistura resfriada é adicionado 0,11 g (2,83 mmol) de borohidreto de sódio. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente, diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a fase orgânica é separada, seca e evaporada para gerar o produto protegido.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  (M = 304,43 g/mol)

ESI-MS: 305 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,71 min (método C)

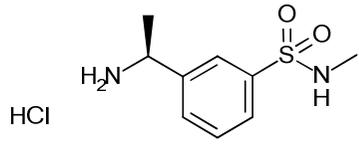
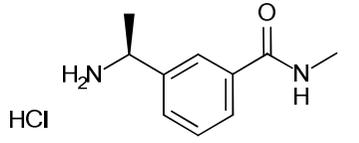
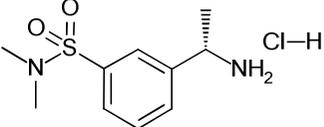
[200] O intermediário mencionado acima é dissolvido com 10 ml de THF e resfriado até  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura de reação é tratada com 2,0 ml (8,00 mmol) de cloreto de hidrogênio (4 N em 1,4-dioxano) e aquecida até a temperatura ambiente. O precipitado é filtrado para gerar o produto.

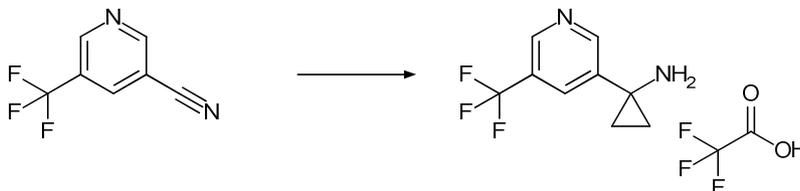
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$  (M = 236,72 g/mol)

ESI-MS: 201 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,28 min (método C)

[201] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo XXV.1) descrito acima:

Ex.	Material de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXV.2	XXIV.2		<p><u>Etapa 1:</u> banho de gelo seco - acetona</p> <p><u>Etapa 2:</u> 3,4 equivalentes de HCl</p>	215 [M+H] <sup>+</sup>	0,27 (A)
XXV.3	XXIV.3		<p><u>Etapa 1:</u> banho de gelo seco - acetona; secagem da fase orgânica com PTK</p> <p><u>Etapa 2:</u> HCl excessivo; mistura de reação concentrada em vácuo</p>	179 [M+H] <sup>+</sup>	0,60 (A)
XXV.4	XXIV.4		<p><u>Etapa 1:</u> banho de gelo seco - acetona</p> <p><u>Etapa 2:</u> evaporação</p>	229 [M+H] <sup>+</sup>	0,56 (A)

**Exemplo XXVI****Exemplo XXVI.1****Trifluoracetato de 1-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]ciclopropan-1-amina**

[202] Seiscentos e oitenta e oito mg (4,00 mmol) de 5-(trifluormetil)piridina-3-carbonitrila (N° CAS 951624-83-2) são diluídos com 30 ml de éter dietílico. Em temperatura ambiente, 1,37 ml (4,67 mmol) de  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$  é adicionado gota-a-gota. À mistura de reação são adicionados 2,95 ml (8,84 mmol) de brometo de etilmagnésio (3 M em éter dietílico) e a temperatura é mantida entre 15°C e 20°C. A mistura é agitada em temperatura ambiente por 30 min e depois tratada com 1,26 ml (9,97 mmol) de dietileterato de éter de trifluoreto de boro sob controle da temperatura (18°C - 22°C). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente, resfriada e 20 ml de hidróxido de sódio 2 N são adicionados. Ela é agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação é filtrada através de Celite e lavada com éter dietílico. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída duas vezes com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas são evaporadas. O resíduo é recolhido com ACN/água e purificado por HPLC para obter o produto.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{F}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$  (M = 316,20 g/mol)

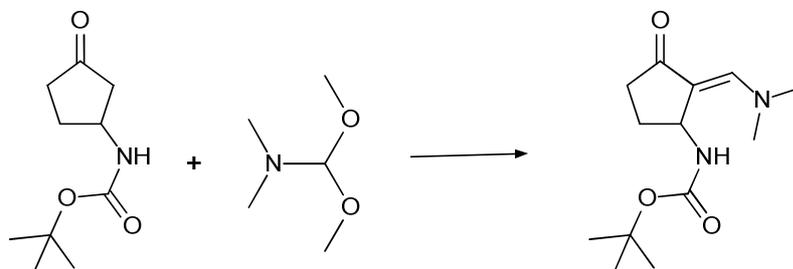
ESI-MS: 203 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,49 min (método J)

**Exemplo XXVII**

**Exemplo XXVII.1**

***tert*-Butil N-[(2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxociclopentil]carbamato**



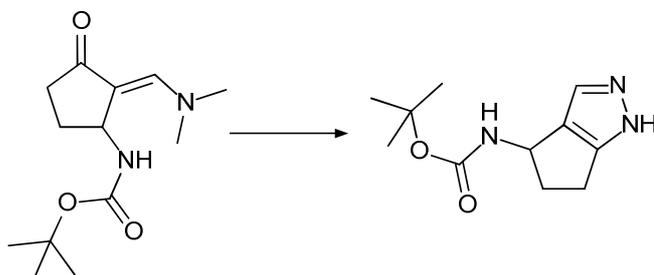
[203] Uma mistura de 2,00 g DE *tert*-butil N-(3-oxociclopentil)carbamato (N° CAS 847416-99-3) em 20 ml de N,N-dimetilformamida dimetilacetal é agitada a 80°C por 12 h. a mistura de reação é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, PE/EtOAc, 15% ATÉ 50%) para obter o produto desejado.

$C_{13}H_{22}N_2O_3$  (M = 254,33 g/mol)

$R_f$  (TLC): 0,50 (sílica gel; DCM/MeOH (10:1))

**Exemplo XXVIII****Exemplo XXVIII.1**

***tert*-Butil N-{1H,4H,5H,6H-ciclopenta[c]pirazol-4-il} carbamato**



[204] A uma solução agitada de 1,00 g (3,93 mmol) de *tert*-butil N-[(2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxociclopentil] carbamato (Exemplo XXVII.1) em 12,5 ml de MeOH é adicionado 0,30 g (9,36 mmol) de hidrato de hidrazina. A mistura resultante é aquecida a 80°C por 2 h. Mediante

término da reação, a mistura é evaporada e seca, e depois diluída com água e EtOAc. A camada orgânica é separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/EtOAc, 20% até 30%) para gerar o produto.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 223,27 g/mol)

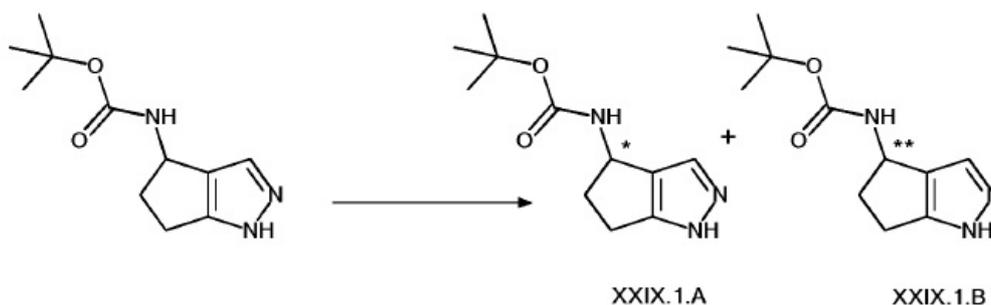
R<sub>f</sub> (TLC): 0,30 (sílica gel; DCM/MeOH (10:1))

### Exemplo XXIX

#### Exemplo XXIX.1.A e Exemplo XXIX.1.B

*tert*-Butil N-[(4*S*)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-ciclopenta[*c*]pirazol-4-il]carbamato

*tert*-Butil N-[(4*R*)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-ciclopenta[*c*]pirazol-4-il]carbamato



[205] 1,50 g (0,01 mol) de *tert*-Butil N-{1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-ciclopenta[*c*]pirazol-4-il}carbamato (Exemplo XXVIII.1) é purificado por SFC quiral (Lux ® Celulose-4; 21,2 x 250 mm; 5 µm; scCO<sub>2</sub> / MeOH + 20 mM de NH<sub>3</sub> 85:15) para gerar ambos os enantiômeros. A estereoquímica absoluta no centro quiral dos compostos enantiomericamente puros não foi determinada.

Produto XXIX.1.A (que elui em primeiro lugar):

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 223,27 g/mol)

R<sub>t</sub> (HPLC): 2,37 min (método K)

Produto XXIX.1.B (que elui em segundo lugar):

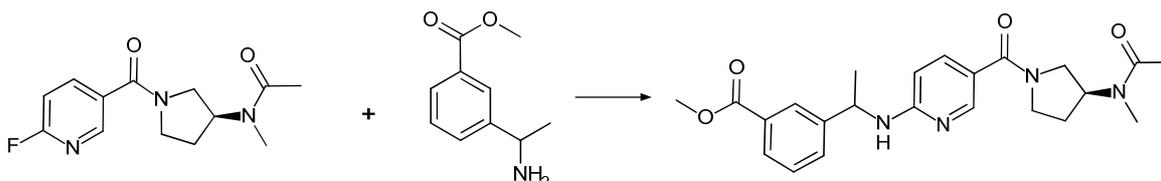
C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 223,27 g/mol)

Rt (HPLC): 3,07 min (método K)

**Exemplo XXX**

**Exemplo XXX.1**

**Metil 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il}amino)etil]benzoato**



[206] Uma mistura de 100 mg (0,38 mmol) de *N*-[(3S)-1-(6-fluoropiridina-3-carbonil)pirrolidina-3-il]-*N*-metilacetamida (Exemplo I.1), 100 mg (0,56 mmol) de metil 3-(1-aminoetil)benzoato (N° CAS 153994-69-5) e 0,39 ml (2,26 mmol) de DIPEA em 1,5 ml de DMSO é agitada a 120°C de um dia para o outro. A mistura de reação é purificada por HPLC para obter o produto.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 424,49 g/mol)

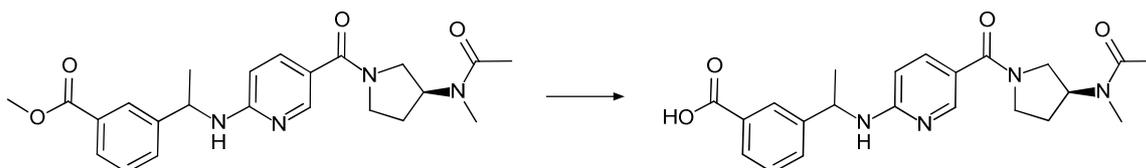
ESI-MS: 425 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,84 min (método C)

**Exemplo XXXI**

**Exemplo XXXI.1**

**Ácido 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il}amino)etil]benzóico**

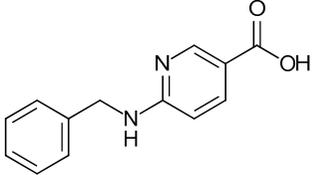


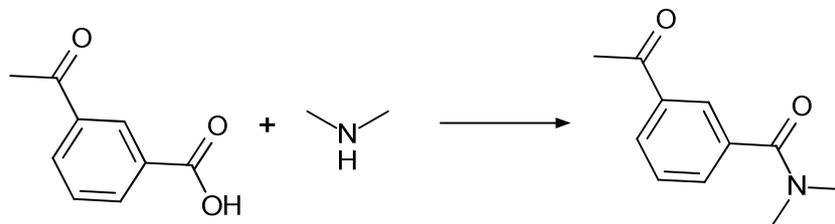
[207] Uma mistura de 42,0 mg (0,10 mmol) de metil 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il}amino)etil]benzoato (Exemplo XXX.1) e

0,15 ml (0,30 mmol) de hidróxido de lítio (2 N em água) em 1 ml de THF é agitada a 70°C por 1 h. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para obter o produto.

$C_{22}H_{26}N_4O_4$  (M = 410,47 g/mol)

O composto seguinte é preparado de acordo com o procedimento geral (Exemplo XXXI.1) descrito acima:

Ex.	Material de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXXI.2	XXIII.2	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	1,7 N LiOH aquoso; 60°C; 1 h; <u>desenvolvimento:</u> derramada em água, acidificada com HCl e o produto filtrado	229 [M+H] <sup>+</sup>	

**Exemplo XXXII****Exemplo XXXII.1****3-Acetil-*N,N*-dimetilbenzamida**

[208] 1,34 ml (2,68 mmol) de solução de dimetilamina (2 N em THF) e 0,40 g (2,44 mmol) de ácido 3-acetilbenzóico (N° CAS 586-42-5) são diluídos com DMF (3,0 ml), e depois 1,46 ml (8,53 mmol) de DIPEA é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente por dois minutos. 1,39 g (3,66 mmol) de HATU é adicionado à mistura de reação e ela é agitada em temperatura ambiente por 2 h. Uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> é adicionada à mistura e a fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas são combinadas, secas por passagem através de a PTK e concentradas em vácuo. O resíduo é dissolvido com um mínimo de MeOH, filtrado através de um filtro de seringa de microdisco e purificado por HPLC para obter o produto.

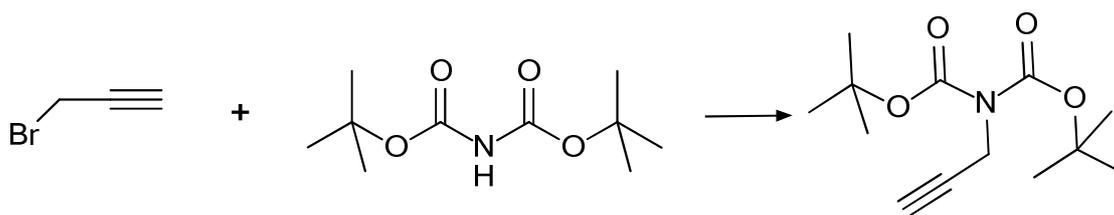
C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (M = 191,23 g/mol)

ESI-MS: 192 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,67 min (método C)

**Exemplo XXXIII****Exemplo XXXIII.1**

***tert*-Butil *N*-[(*tert*-butóxi)carbonil]-*N*-(prop-2-in-1-il)carbamato**



[209] Vinte e cinco g (113 mmol) de *tert*-Butil *N*-[(*tert*-butóxi)carbonil]carbamato (N° CAS 51779-32-9) são diluídos com 100 ml de DMF e tratados com 35,0 g (253 mmol) de  $K_2CO_3$ . A mistura é resfriada até 0°C e 14,0 ml (130 mmol) de 3-bromoprop-1-ina (80% em tolueno; N° CAS 106-96-7) são adicionados gota-a-gota. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h e um pouco mais de 3-bromoprop-1-ina é adicionado para completar a reação. Após agitação em temperatura ambiente por 1 h, a mistura de reação é diluída com DCM e a fase orgânica é lavada uma vez com uma solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$  e lavada uma vez com salmoura. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por MPLC ( $SiO_2$ ; DCM/MeOH 99:1) para fornecer o produto.

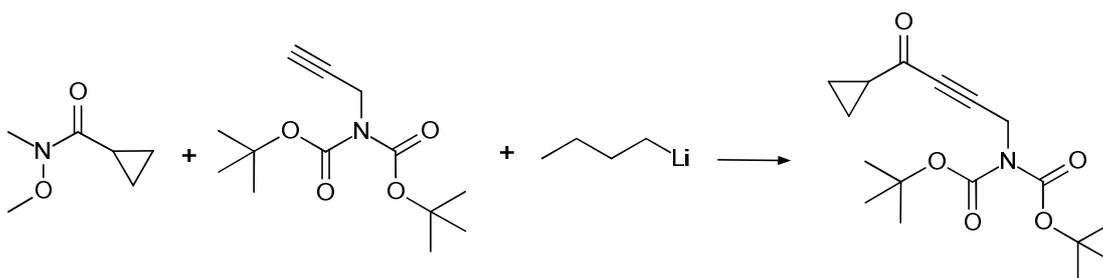
$C_{13}H_{21}NO_4$  (M = 255,31 g/mol)

$R_f$  (TLC): 0,82 ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 95:05)

#### Exemplo XXXIV

##### Exemplo XXXIV.1

#### *tert*-Butil *N*-[(*tert*-butóxi)carbonil]-*N*-(4-ciclopropil-4-oxobut-2-in-1-il)carbamato



[210] Sob uma atmosfera inerte de argônio, 15,2 g (59,5 mmol) de *terc*-Butil *N*-[(*terc*-butóxi)carbonil]-*N*-(prop-2-in-1-il)carbamato (Exemplo XXXIII.1) são diluídos com THF (200 ml) e resfriados até -78°C. A essa solução são adicionados gota-a-gota 45,0 ml (70,0 mmol) de *n*-butillítio (1,60 M em hexano). A mistura de reação é agitada a -78°C por 30 min. Essa solução é então lentamente transferida para uma solução pré-resfriada (-78°C) contendo 7,00 g (50,0 mmol) de *N*-metóxi-*N*-metilciclopropanocarboxamida (N° CAS 147356-78-3) em THF (50 ml). A mistura de reação é lentamente aquecida até 0°C e agitada nessa temperatura por 3 h. A solução é então acidificada com cloreto de hidrogênio 2 N a 0°C e diluída com EtOAc. A fase orgânica é separada, lavada uma vez com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto.

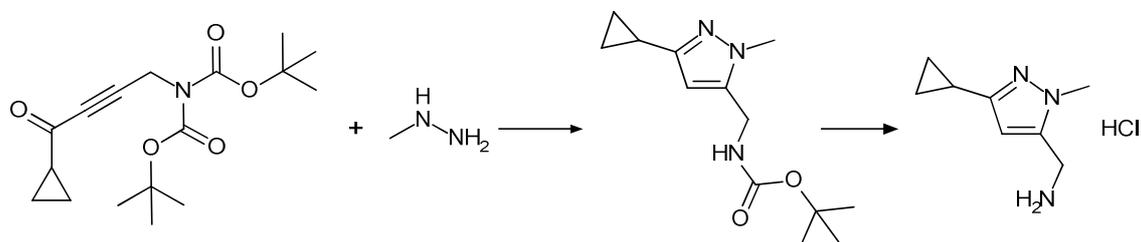
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>

(M = 323,38 g/mol)

**Exemplo XXXV**

**Exemplo XXXV.1**

**Cloridrato de 1-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina**



[211] Vinte e um g (52,0 mmol) de *terc*-Butil *N*-[(*terc*-butóxi)carbonil]-*N*-(4-ciclopropil-4-oxobut-2-in-1-il)carbamato (Exemplo XXXIV.1) e 2,87 g (62,3 mmol) de metilhidrazina são diluídos com 100 ml de EtOH e agitados em um microondas a 130°C por 12 min. O solvente é evaporado em

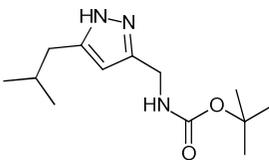
vácuo e o resíduo é purificado por MPLC (sílica gel, eluente: DCM/MeOH). O produto protegido por BOC é diluído com EtOH (20 ml) e tratado com 155 ml (155 mmol) de solução 1 N de cloreto de hidrogênio em éter dietílico. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O precipitado é filtrado, lavado com éter dietílico e seco em vácuo para gerar o produto.

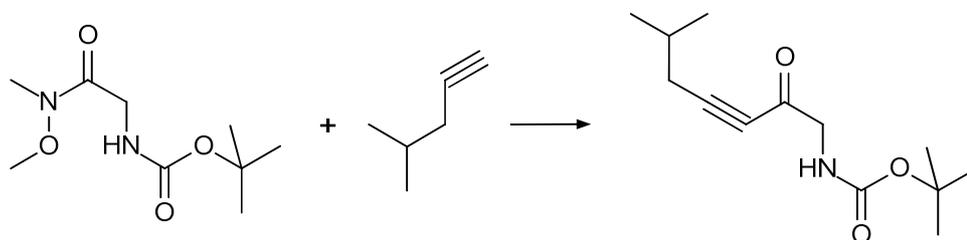
$C_8H_{13}N_3 \cdot HCl$  (M = 187,67 g/mol)

ESI-MS: 152 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0,32 min (método C)

[212] O composto seguinte é preparado de acordo com o procedimento geral (Exemplo XXXV.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
XXXV.2	XXXXI.1	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_2\text{O} \end{array}$		<p>2 equivalentes de hidrazina; 70°C de um dia para o outro sob condição atmosférica; <u>purificação</u>: HPLC</p>	<p>254 [M+H]<sup>+</sup></p>	

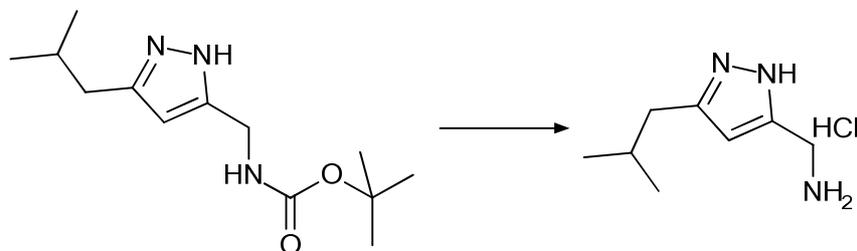
**Exemplo XXXXI****Exemplo XXXXI.1****terc-Butil N-(6-metil-2-oxohept-3-in-1-il)carbamato**

[213] 1,50 g (6,74 mmol) de *terc-butil N*-{[metóxi(metil)carbamoil]-metil}carbamato (N° CAS 121505-93-9) em 50 ml de THF é resfriado até  $-70^{\circ}\text{C}$  e 2,00 ml (6,00 mmol) de solução de clorometilmagnésio (3,0 M em THF) é adicionada gota-a-gota. Essa suspensão é agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 90 min. Em um frasco separado é preparado 0,79 ml (6,74 mmol) de 4-metilpent-1-ina (N° CAS 7154-75-8) em THF (50 ml) e resfriado até  $-70^{\circ}\text{C}$  antes da adição lenta de 7,60 ml (12,16 mmol) de solução de *n*-butil-lítio (1,60 M em *n*-hexano). Essa solução transparente é agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 90 min, e depois é lentamente transferida para a mistura prévia a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A suspensão branca é adicionalmente agitada nessa temperatura por 1 h, e depois aquecida até a temperatura ambiente. A solução transparente resultante é resfriada novamente com um banho de gelo, tratada com 17 ml de cloreto de hidrogênio 1 N e deixada lentamente aquecer até a temperatura ambiente. A fase aquosa é extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (M = 239,31 g/mol)

Rf (SiO<sub>2</sub>; DCM/MeOH 95:05) 0,82

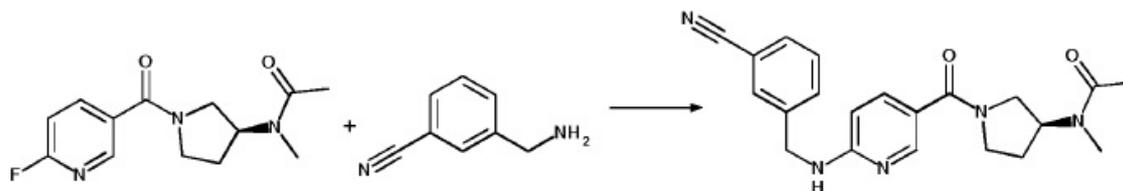
**Exemplo XXXXII**

**Exemplo XXXXII.1****Cloridrato de 1-[3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]metanamina**

[214] 0,55 g (2,17 mmol) de *terc*-Butil *N*-{[3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]metil}carbamato (Exemplo XXXV.2) é suspenso em 10 ml de água, resfriada em um banho de gelo e tratado com 5 ml de cloreto de hidrogênio concentrado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h. Mediante término da reação, a solução é congelada e liofilizada para obter o produto desejado.

$C_8H_{15}N_3 \cdot HCl$  (M = 189,69 g/mol)

ESI-MS: 154 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparação de compostos finais****Exemplo 1****Exemplo 1.1 (via geral)*****N*-[(3*S*)-1-(6-{[(3-cianofenil)metil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida**

[215] Uma mistura de 100 mg (0,19 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida

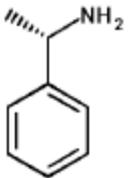
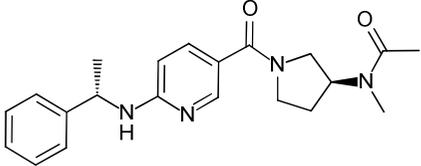
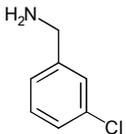
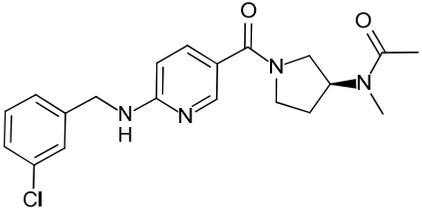
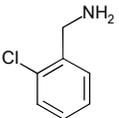
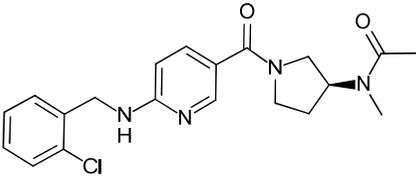
(Exemplo I.1), 50 mg (0,38 mmol) de 3-aminometilbenzonitril (N° CAS 10406-24-3) e 0,16 ml (0,95 mmol) de DIPEA em 1 ml de DMSO são agitados a 120°C de um dia para o outro. A mistura de reação é diluída com MeOH, filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC preparativa para gerar o produto

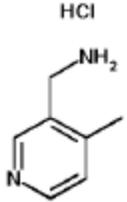
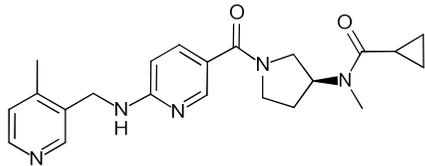
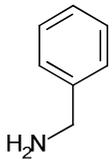
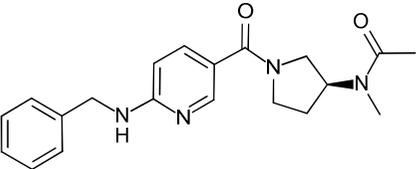
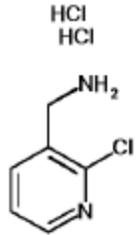
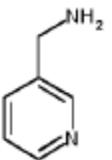
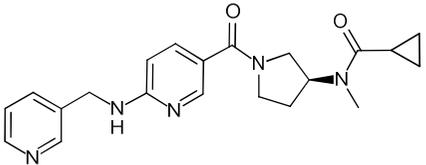
$C_{21}H_{23}N_5O_2$  (M = 377,44)

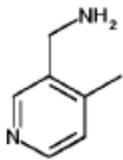
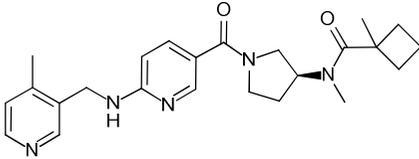
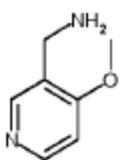
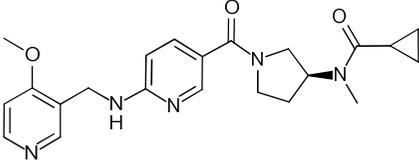
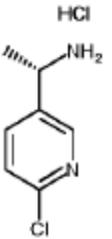
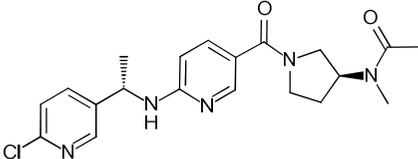
ESI-MS: 378 [M+H]<sup>+</sup>

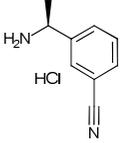
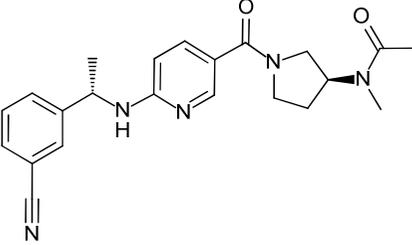
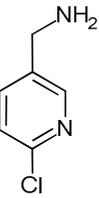
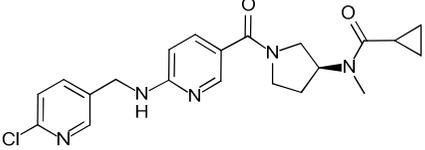
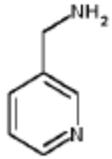
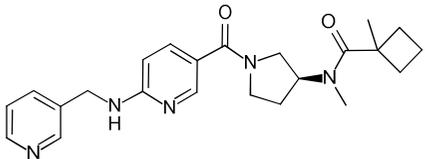
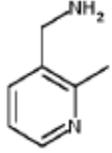
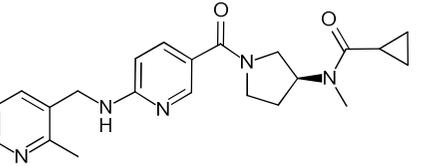
R<sub>t</sub> (HPLC) 0,77 min (método A)

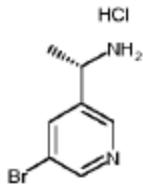
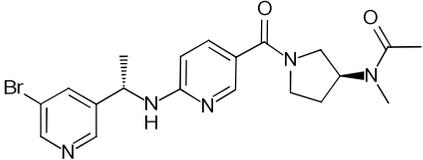
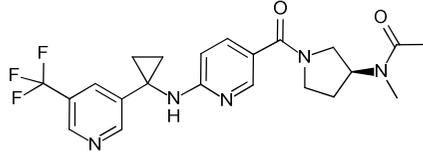
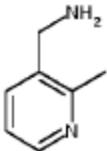
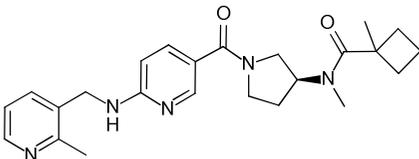
Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 1.1) descrito acima:

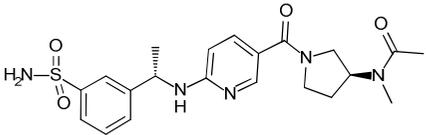
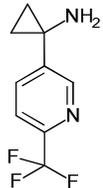
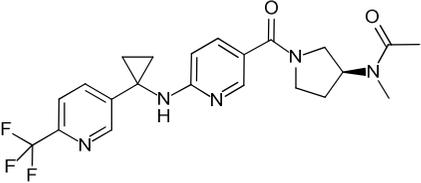
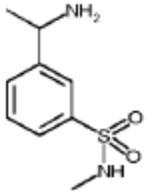
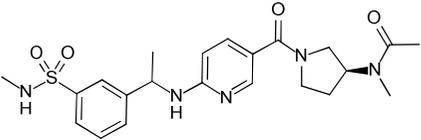
Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
1.2	I.1				367 [M+H] <sup>+</sup>	0,73 (A)
1.3	I.1			4 equivalentes de amina; 3,5 de DIPEA	387 [M+H] <sup>+</sup>	0,76 (B)
1.4	I.1			4 equivalentes de amina; 3,5 de DIPEA	387 [M+H] <sup>+</sup>	0,75 (B)

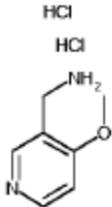
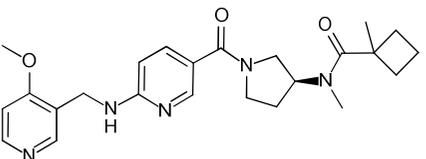
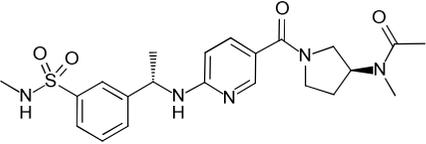
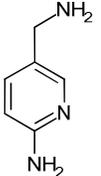
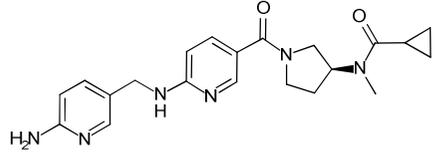
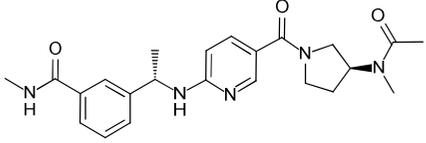
1.5	III.1				394 [M+H] <sup>+</sup>	0,77 (C)
1.6	I.1			130°C; 15 h	353 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
1.7	XVI.1				442 [M+H] <sup>+</sup>	0,86 (C)
1.8	III.1				380 [M+H] <sup>+</sup>	0,56 (A)

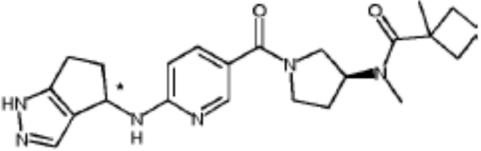
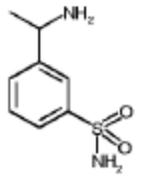
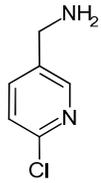
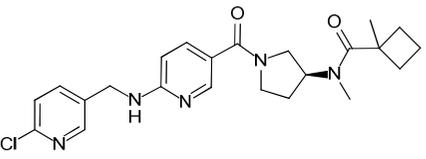
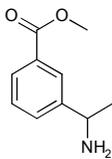
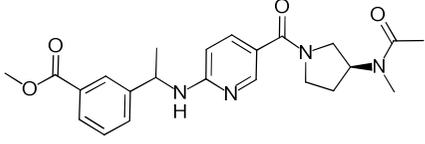
1.9	XVI.1	<p>HCl</p> 			<p>422</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p>	<p>0,83</p> <p>(C)</p>
1.10	III.1	<p>HCl</p> <p>HCl</p> 			<p>410</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p>	<p>0,76</p> <p>(C)</p>
1.11	I.1	<p>HCl</p> 		<p>2 d</p>	<p>402</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p>	<p>0,79</p> <p>(C)</p>

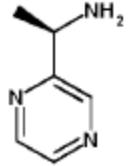
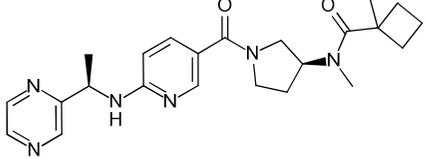
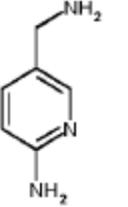
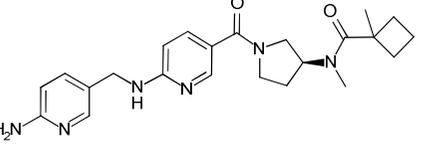
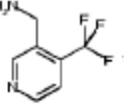
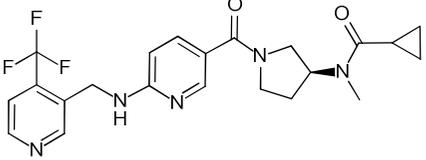
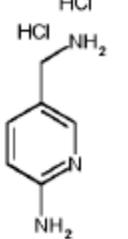
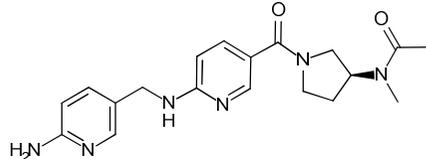
1.12	I.1			2 d	392 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
1.13	III.1			1,3 equivalente de amina	414 [M+H] <sup>+</sup>	0,81 (C)
1.14	XVI.1			2 h	408 [M+H] <sup>+</sup>	0,64 (A)
1.15	III.1				394 [M+H] <sup>+</sup>	0,75 (C)

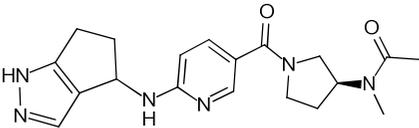
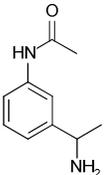
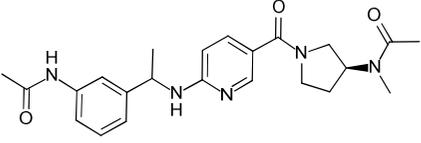
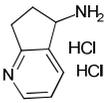
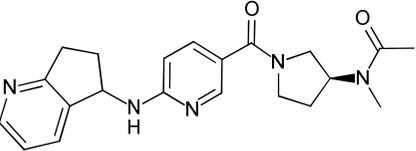
1.16	I.1				394 [M+H] <sup>+</sup>	0,75 (C)
1.17	I.1	XXVI.1		120°C de um dia para o outro e 140°C de um dia para o outro	448 [M+H] <sup>+</sup>	0,71 (A)
1.18	XVI.1				422 [M+H] <sup>+</sup>	0,82 (C)

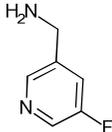
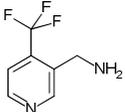
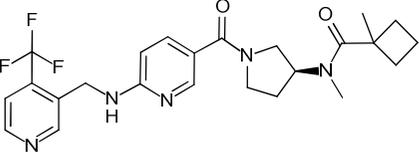
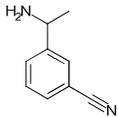
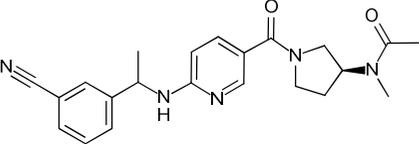
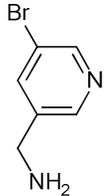
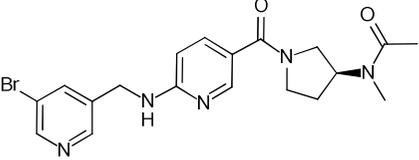
1.19	I.1	XXV.1		1,5 equivalente de amina; 3,0 equivalentes de DIPEA; 100°C, 2 d	446 [M+H] <sup>+</sup>	0,60 (C)
1.20	I.1			120°C de um dia para o outro e 140°C de um dia para o outro	448 [M+H] <sup>+</sup>	0,72 (A)
1.21	I.1			1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA	460 [M+H] <sup>+</sup>	0,74 (C)

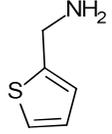
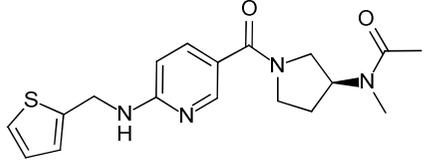
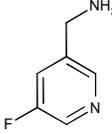
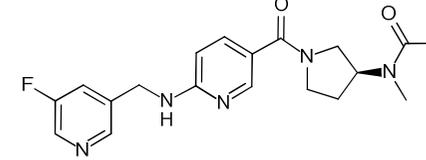
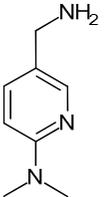
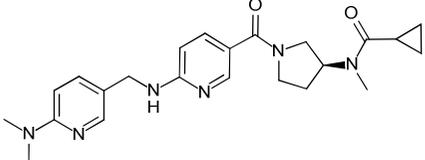
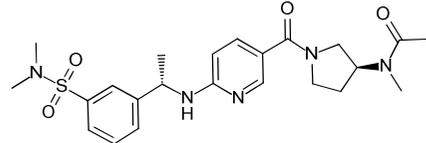
1.22	XVI.1				438 [M+H] <sup>+</sup>	0,83 (C)
1.23	I.1	XXV.2		120°C; 2 d	460 [M+H] <sup>+</sup>	0,65 (A)
1.24	III.1				395 [M+H] <sup>+</sup>	0,72 (C)
1.25	I.1	XXV.3			424 [M+H] <sup>+</sup>	0,73 (C)

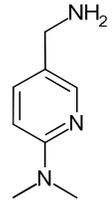
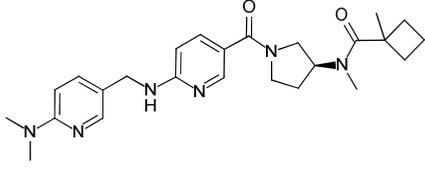
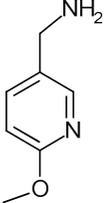
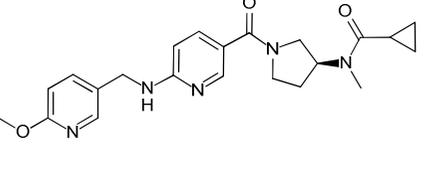
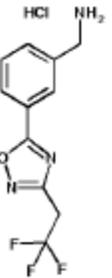
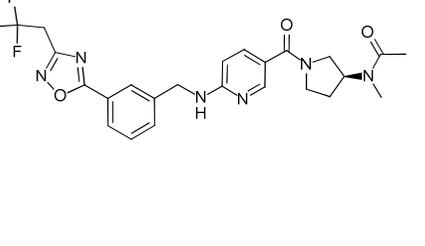
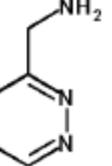
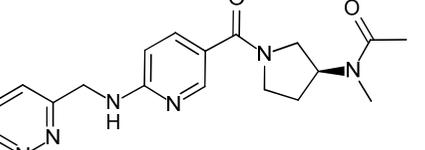
1.26	XVI.1	X.3			423 [M+H] <sup>+</sup>	0,78 (C)
1.27	I.1			1,3 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA	446 [M+H] <sup>+</sup>	0,66 (C)
1.28	XVI.1			1,3 equivalente de amina; 5,0 equivalentes de DIPEA	442 [M+H] <sup>+</sup>	0,87 (C)
1.29	I.1			1,48 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA	425 [M+H] <sup>+</sup>	0,84 (C)

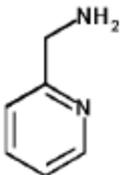
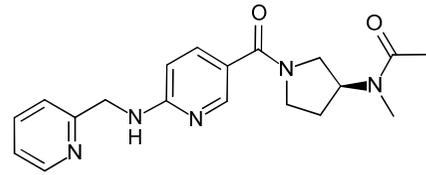
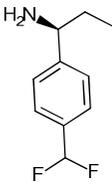
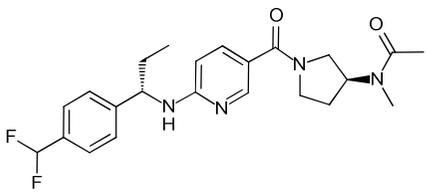
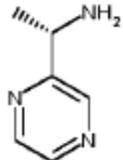
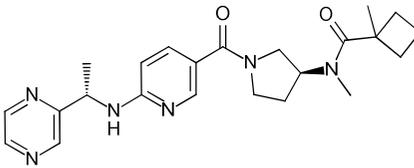
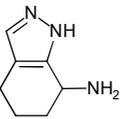
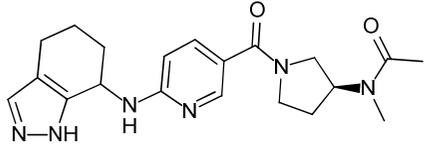
1.30	XVI.1				423 [M+H] <sup>+</sup>	0,81 (C)
1.31	XVI.1				423 [M+H] <sup>+</sup>	0,64 (A)
1.33	III.1				448 [M+H] <sup>+</sup>	0,85 (C)
1.34	I.1				369 [M+H] <sup>+</sup>	0,65 (C)

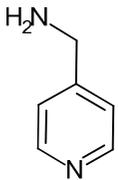
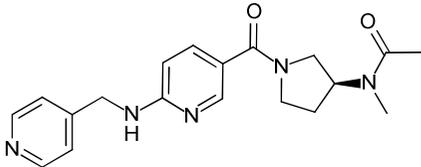
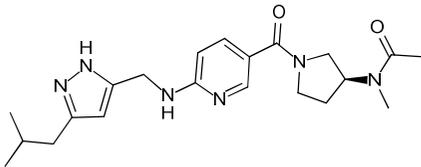
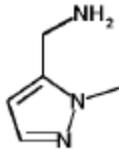
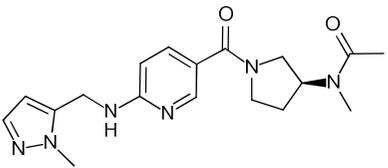
1.35	I.1	X.4		1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA; 100°C; 4 d	369 [M+H] <sup>+</sup>	0,65 (C)
1.36	I.1			1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA	424 [M+H] <sup>+</sup>	0,74 (C)
1.37	I.1			1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA; 100°C; 3 d	380 [M+H] <sup>+</sup>	0,71 (C)

1.38	III.1				398 [M+H] <sup>+</sup>	0,76 (C)
1.39	XVI.1				476 [M+H] <sup>+</sup>	0,91 (C)
1.40	I.1				392 [M+H] <sup>+</sup>	0,79 (C)
1.41	I.1				432 [M+H] <sup>+</sup>	0,76 (C)

1.42	I.1			1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA; 100°C; de um dia para o outro	359 [M+H] <sup>+</sup>	0,77 (C)
1.43	I.1				372 [M+H] <sup>+</sup>	0,71 (C)
1.44	III.1				423 [M+H] <sup>+</sup>	0,82 (C)
1.45	I.1	XXV.4			474 [M+H] <sup>+</sup>	0,81 (C)

1.46	XVI.1				451 [M+H] <sup>+</sup>	0,65 (A)
1.47	III.1				410 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
1.48	I.1			2,25 equivalentes de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA; 100°C; 4 d	503 [M+H] <sup>+</sup>	0,90 (C)
1.49	I.1			6 equivalentes de amina; 120°C; de um dia para o outro; 100°C; 5 d	355 [M+H] <sup>+</sup>	0,62 (C)

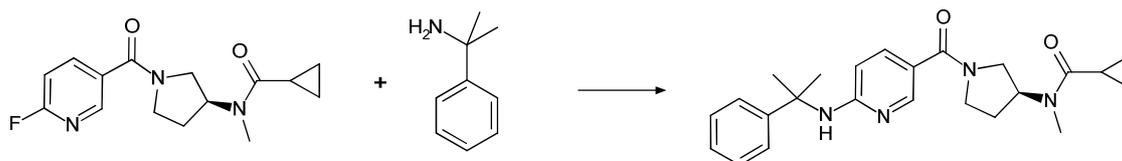
1.56	I.1			6 h	354 [M+H] <sup>+</sup>	0,67 (C)
1.62	I.1				431 [M+H] <sup>+</sup>	0,91 (C)
1.76	XVI.1			4,5 equivalentes de DIPEA	423 [M+H] <sup>+</sup>	0,82 (C)
1.81	I.1			1,5 equivalente de amina; 6,0 equivalentes de DIPEA; 100°C, de um	383 [M+H] <sup>+</sup>	0,74 (C)

				dia para o outro		
1.87	I.1			6 h	354 [M+H] <sup>+</sup>	0,65 (C)
1.88	I.1	XXXXII.1		3 h	399 [M+H] <sup>+</sup>	0,79 (C)
1.90	I.1			1,2 equivalente de amina; 3,0 equivalentes de DIPEA; 100°C; de um dia para o outro	357 [M+H] <sup>+</sup>	0,29 (P)

\* A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

**Exemplo 2****Exemplo 2.1 (via geral)**

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-{6-[(2-fenilpropan-2-il)amino]piridina-3-carbonil}pirrolidina-3-il]ciclopropanocarboxamida**



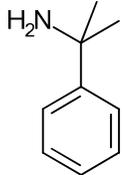
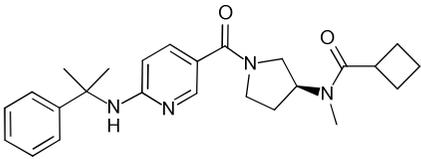
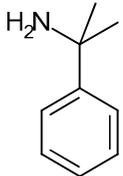
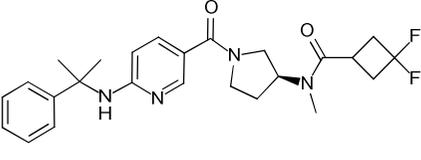
[216] Uma mistura de 70 mg (0,24 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluoropiridina-3-carbonil)pirrolidina-3-il]-*N*-metilciclopropanocarboxamida (Exemplo III.1) e 0,14 ml (0,96 mmol) de cumilamina (N° CAS 585-32-0) em 2 ml de NMP é agitada em um microondas a 190°C por 24 h. A seguir, ela é filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para fornecer o produto.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 406,52)

ESI-MS: 407 [M+H]<sup>+</sup>

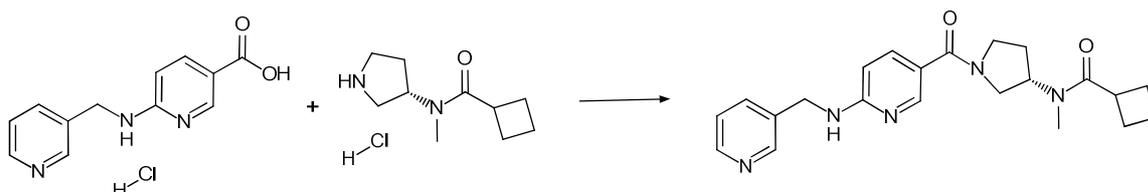
R<sub>t</sub> (HPLC) 0,75 min (método A)

[217] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 2.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
2.2	III.2			Em um bloco de aquecimento	421 [M+H] <sup>+</sup>	0,96 (C)
2.3	III.3			Em um bloco de aquecimento	457 [M+H] <sup>+</sup>	0,97 (C)

**Exemplo 3****Exemplo 3.1 (via geral)**

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(piridin-3-il)metil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]ciclobutanocarboxamida**



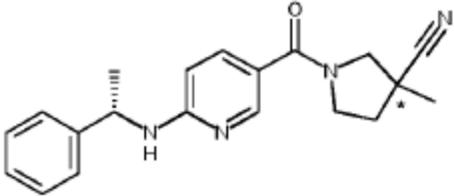
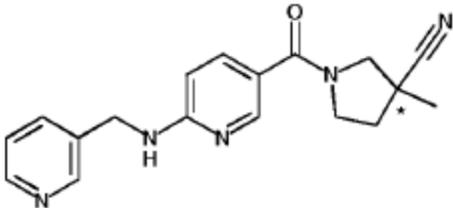
[218] A uma mistura de 26,6 mg (0,10 mmol) de cloridrato de ácido 6-{[(piridin-3-il)metil]amino}piridina-3-carboxílico (Exemplo V.1), 21,9 mg (0,10 mmol) de cloridrato de *N*-metil-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]ciclobutanocarboxamida (Exemplo VI.1) e 56,8 µl (0,33 mmol) de DIPEA em 1 ml de DMF são adicionados 41,8 mg (0,11 mmol) de HATU. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para fornecer o produto.

$C_{22}H_{27}N_5O_2$  (M = 393.48)

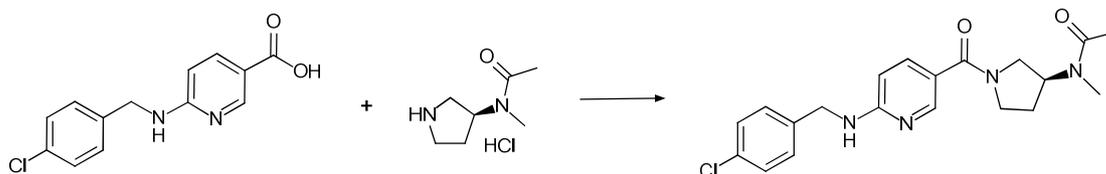
ESI-MS: 394 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC) 0,50 min (método D)

[219] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 3.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
3.2	XXIII.1	X.1			335 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (C)
3.3	V.1	X.1			322 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (C)

\* A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

**Exemplo 4****Exemplo 4.1 (via geral)*****N*-[*(3S)*-1-(6-[[*(4*-clorofenil)metil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida**

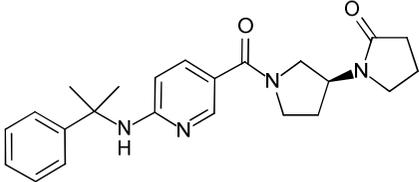
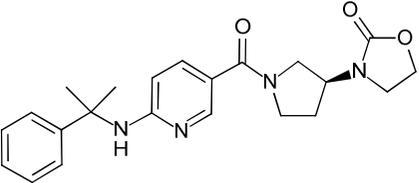
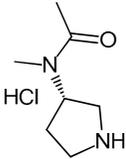
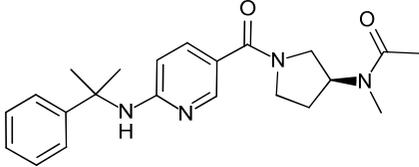
[220] A uma mistura de 1,25 g (4,76 mmol) de ácido 6-[[*(4*-clorofenil)metil]amino}piridina-3-carboxílico (Exemplo VII.1), 1,02 g (5,71 mmol) de cloridrato de *N*-metil-*N*-[*(3S)*-pirrolidin-3-il]acetamida (N° CAS 1215264-39-3) e 3,25 ml (19,03 mmol) de DIPEA em 10 ml de DMF é adicionado 1,60 g (5,00 mmol) de TBTU. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 10 min e purificada por HPLC para fornecer o produto.

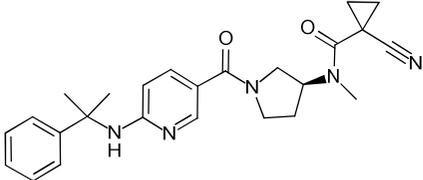
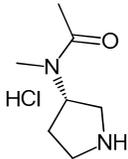
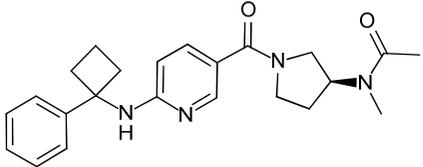
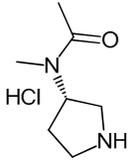
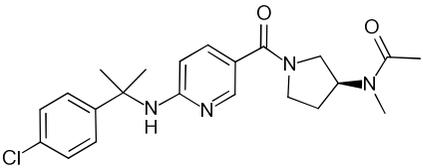
$C_{20}H_{23}ClN_4O_2$  (M = 386.88)

ESI-MS: 387 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC) 0,88 min (método C)

[221] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 4.1) descrito acima:

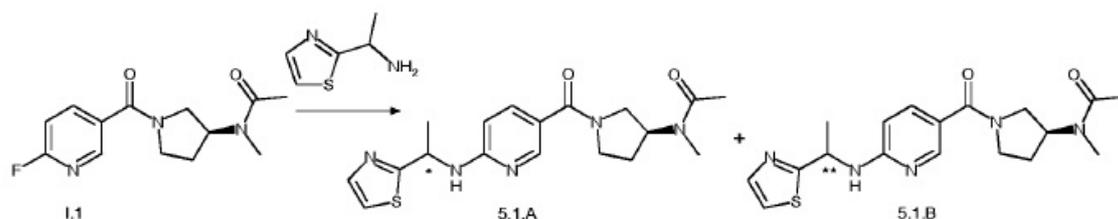
Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
4.2	XI.1	XIII.1			393 [M+H] <sup>+</sup>	0,72 (A)
4.3	XI.1	XIII.2		1,1 equivalente de amina; 1,15 equivalente de TBTU; 3 equivalentes de DIPEA; 15 h	395 [M+H] <sup>+</sup>	0,71 (A)
4.4	XI.1				381 [M+H] <sup>+</sup>	0,67 (C)

4.5	XI.1	X.2		1,1 equivalente de amina; 1,15 equivalente de TBTU; 3 equivalentes de DIPEA; 15 h	432 [M+H] <sup>+</sup>	0,53 (D)
4.6	XI.2			1,01 equivalente de amina; 1,02 equivalente de TBTU, 2,33 equivalentes de DIPEA; 15 h	393 [M+H] <sup>+</sup>	0,74 (A)
4.7	XI.3			1,05 equivalente de amina; 1,10 TBTU; 3 equivalentes de DIPEA; temperatura ambiente; 15 h	415 [M+H] <sup>+</sup>	0,77 (A)

**Exemplo 5****Exemplo 5.1.A e Exemplo 5.1.B**

*N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-[(1*R*)-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]acetamida

*N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-[(1*S*)-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]acetamida



[222] 26,5 mg (0,10 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluoropiridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida (Exemplo I.1) são dissolvidos em 1 ml de DMSO e 51,6 µl (0,30 mmol) de DIPEA e 15,4 mg (0,12 mmol) de 1-tiazol-2-il-etilamina (N° CAS 432047-36-4) são adicionados. A mistura de reação é agitada a 100°C de um dia para o outro e adicionalmente a 120°C por 24 h. Mais 1-tiazol-2-il-etilamina (15,4 mg, 0,12 mmol) é adicionada para completar a conversão a 120°C por 24 h. A mistura de reação é filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC. O produto racêmico isolado é purificado por SFC quiral (CHIRAL ART @ Celulose-SB\_10 X 250 mm; 5 µl; scCO<sub>2</sub>/IPA + 20 mM de NH<sub>3</sub> 80:20) para obter os produtos enantioméricos puros. A estereoquímica absoluta no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

Produto 5.1.A (que elui em primeiro lugar):

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M = 373,47)

ESI-MS: 374 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (quiral HPLC) 2,99 min (método E)

Produto 5.1.B (que elui em segundo lugar):

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M = 373,47)

ESI-MS: 374 [M+H]<sup>+</sup>

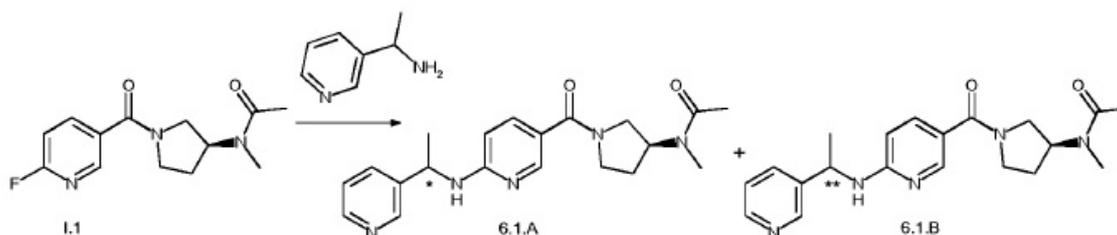
R<sub>t</sub> (quiral HPLC) 3,49 min (método E)

### Exemplo 6

#### Exemplo 6.1.A e Exemplo 6.1.B

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-[[1*S*]-1-(piridin-3-il)etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]acetamida**

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-[[1*R*]-1-(piridin-3-il)etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]acetamida**



[223] Trezentos mg (1,13 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]-*N*-metilacetamida (Exemplo I.1), 276 mg (2,26 mmol) de 1-piridin-3-iletilamina (N° CAS 56129-55-6) e 0,97 ml (10,00 mmol) de DIPEA são dissolvidos com 2,5 ml de DMSO e agitados a 120°C de um dia para o outro. A mistura de reação é derramada em uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas reunidas em pool são secas com PTK e reduzidas até a secura em vácuo. O resíduo é dissolvido com MeOH, filtrado e purificado por HPLC. O produto racêmico é purificado por SFC quirál (CHIRAL ART ® Amilose-SA; 10 X 250 mm; 5 µl; scCO<sub>2</sub>/IPA + 20 mM de NH<sub>3</sub> 65:35) para obter os produtos enantioméricos puros. A estereoquímica absoluta no centro quirál do composto enantiomericamente e

diastereomericamente puro não foi determinada.

Produto 6.1.A (que elui em primeiro lugar)

$C_{20}H_{25}N_5O_2$  (M = 367,45)  
 ESI-MS: 368 [M+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC) 0,69 min (método C)  
 R<sub>t</sub> (SFC quiral) 5,57 min (método L)

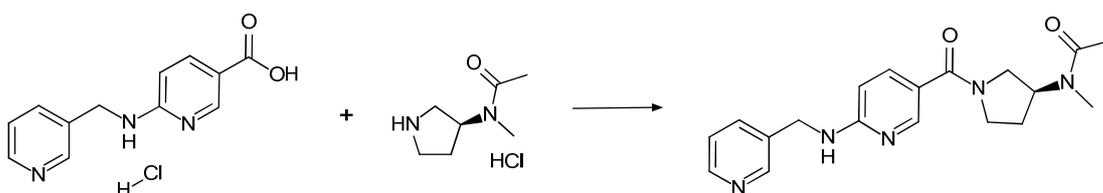
Produto 6.1.B (que elui em segundo lugar)

$C_{20}H_{25}N_5O_2$  (M = 367,45)  
 ESI-MS: 368 [M+H]<sup>+</sup>  
 R<sub>t</sub> (HPLC) 0,69 min (método C)  
 R<sub>t</sub> (SFC quiral) 5,84 min (método L)

### Exemplo 7

#### Exemplo 7.1 (via geral)

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(piridin-3-il)metil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]acetamida**



[224] 0,47 g (1,77 mmol) de cloridrato de ácido 6-[[piridin-3-il)metil]amino}piridina-3-carboxílico (Exemplo V.1), 0,47 g (2,65 mmol) de hidrogenocloreto de *N*-metil-*N*-(*S*)-pirrolidin-3-il-acetamida (N° CAS 1215264-39-3) e 1,21 ml (7,08 mmol) de DIPEA são dissolvidos em 5 ml de DMF e 1,01 g (2,65 mmol) de HATU é adicionado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 10 min, derramada em uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas reunidas em pool são secas

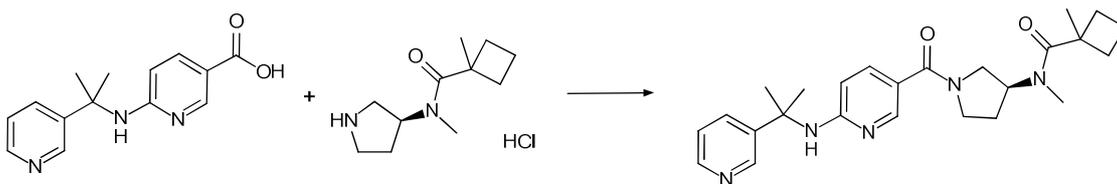
com PTK e reduzidas até a secura em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel; DCM/MeOH, 2% até 20%) para obter o produto.

$C_{19}H_{23}N_5O_2$  (M = 353,42)  
ESI-MS: 354 [M+H]<sup>+</sup>  
 $R_t$  (HPLC) 0,68 min (método C)

### Exemplo 8

#### Exemplo 8.1 (via geral)

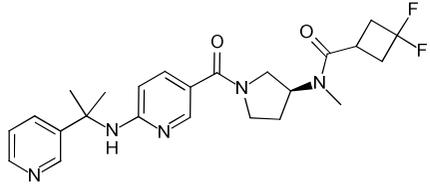
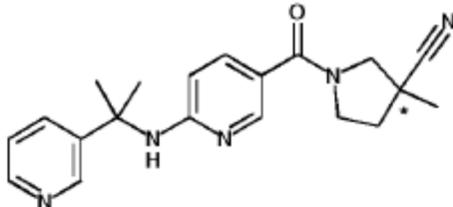
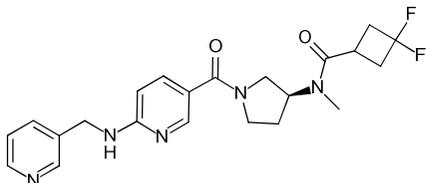
***N*,1-Dimetil-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[2-(piridin-3-il)propan-2-il]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidín-3-il]ciclobutano-1-carboxamida**

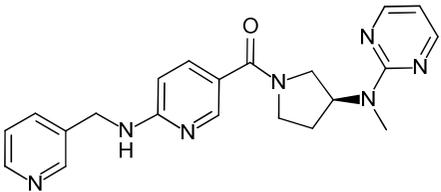
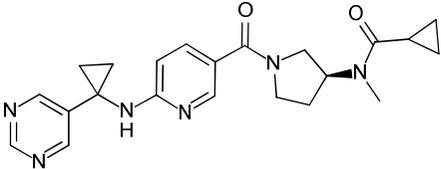
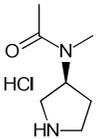
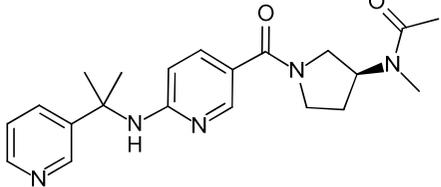
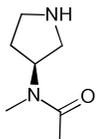
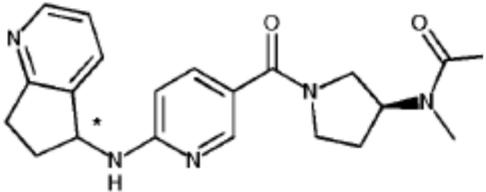


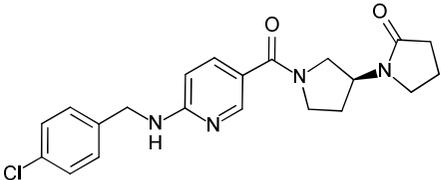
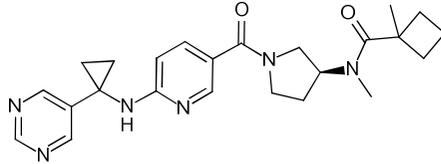
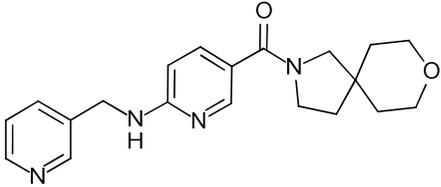
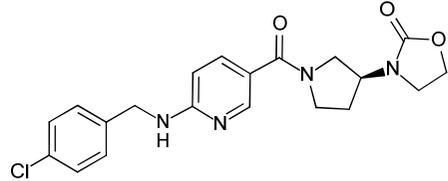
[225] Vinte e seis mg (0,10 mmol) de 6-{[2-(piridin-3-il)propan-2-il]amino}piridina-3-carboxílico ácido (Exemplo VII.2) e 35,3 mg (0,15 mmol) de cloridrato de *N*,1-dimetil-*N*-[(3*S*)-pirrolidín-3-il]ciclobutano-1-carboxamida (Exemplo XIV.1) são diluídos com 1 ml de DMF e 60,5 µl (0,35 mmol) de DIPEA são adicionados. A mistura de reação é tratada com 57,6 mg (0,15 mmol) de HATU. Após agitação em temperatura ambiente por 10 min, a mistura de reação é extinta com MeOH, filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para fornecer o produto.

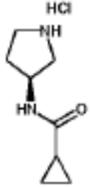
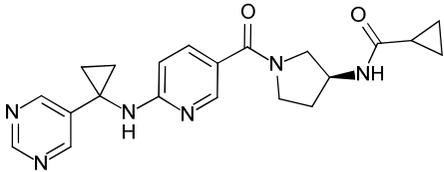
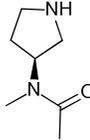
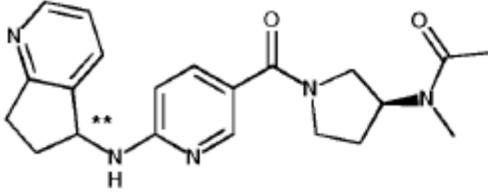
$C_{25}H_{33}N_5O_2$  (M = 435.56)  
ESI-MS: 436 [M+H]<sup>+</sup>  
 $R_t$  (HPLC) 0,86 min (método C)

[226] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 8.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida		Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
8.2	VII.2	VIII.1			458 [M+H] <sup>+</sup>	0,85 (C)
8.3	VII.2	X.1		<u>Purificação:</u> por HPLC (ACN/H <sub>2</sub> O/TFA) e (ACN/H <sub>2</sub> O/NH <sub>4</sub> OH)	350 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
8.4	V.1	VIII.1		<u>Purificação:</u> HPLC (ACN/água/TFA) e cromatografia em coluna (sílica gel, DCM/MeOH)	430 [M+H] <sup>+</sup>	0,61 (A)

8.5	V.1	XVII.1		4,5 equivalentes de DIPEA	390 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
8.6	VII.3	VI.2			407 [M+H] <sup>+</sup>	0,72 (C)
8.7	VII.2			120°C; de um dia para o outro; <u>purificação:</u> HPLC (ACN/água/NH <sub>4</sub> OH) e HPLC (ACN/água/TFA)	382 [M+H] <sup>+</sup>	0,56 (A)
8.8	XXII.1			6,0 equivalentes de DIPEA, 15 min	380 [M+H] <sup>+</sup>	0,70 (C)

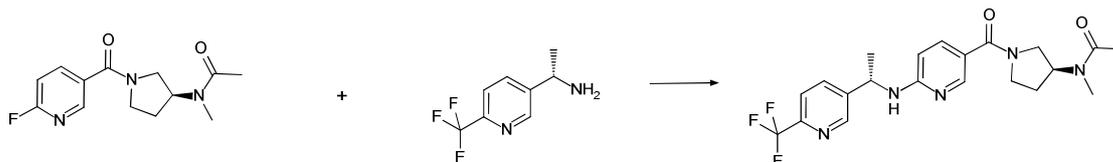
8.9	VII.1	XII.1			399 [M+H] <sup>+</sup>	0,87 (C)
8.10	VII.3	XIV.1			435 [M+H] <sup>+</sup>	0,80 (C)
8.11	V.1			1,2 equivalente de amina; 1,5 equivalente de HATU; 3,0 equivalentes de DIPEA	353 [M+H] <sup>+</sup>	0,73 (C)
8.12	VII.1	XII.2			401 [M+H] <sup>+</sup>	0,86 (C)

8.13	VII.3				393 [M+H] <sup>+</sup>	0,68 (C)
8.14	XXII.2				380 [M+H] <sup>+</sup>	0,70 (C)

\* e \*\*: A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

**Exemplo 9****Exemplo 9.1 (via geral)**

***N*-metil-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(1*S*)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]acetamida**



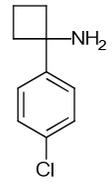
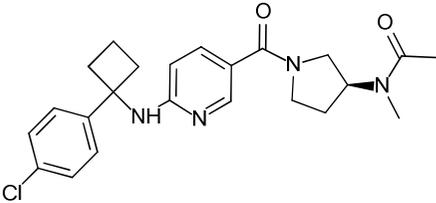
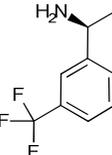
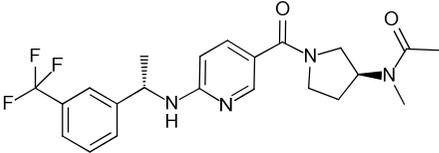
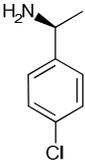
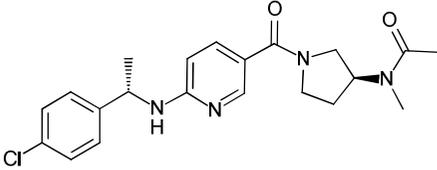
[227] Cinquenta mg (0,19 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(6-fluorpiridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida (Exemplo I.1) e 107,5 mg (0,57 mmol) de (1*S*)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etan-1-amina (N° CAS 1071435-52-5) são diluídos com 1 ml de NMP e agitada a 130°C de um dia para o outro. Após resfriamento a mistura de reação é filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para obter o produto.

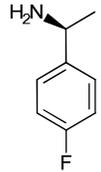
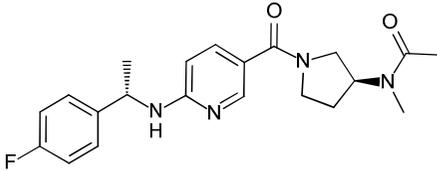
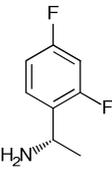
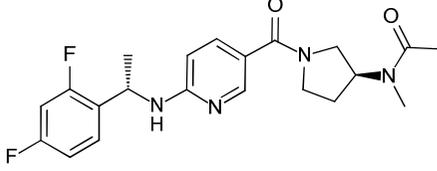
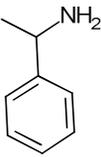
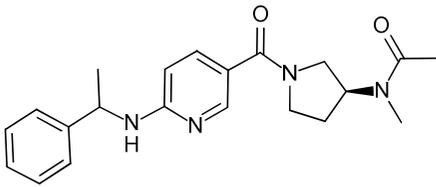
C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 435,44)

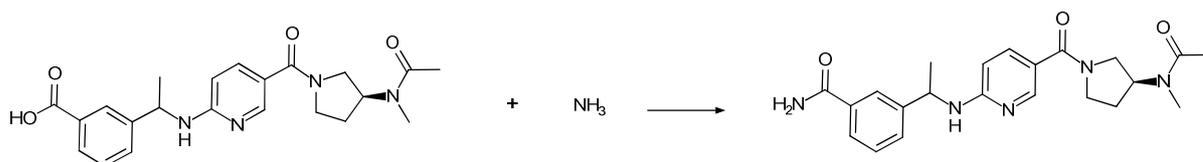
ESI-MS: 436 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC) 0,71 min (método A)

[228] Os compostos seguintes são preparados de acordo com o procedimento geral (Exemplo 9.1) descrito acima:

Ex.	Materiais de partida	Estrutura	Condições de reação	ESI-MS	Rt de HPLC [min] (método)
9.2	I.1 		150°C; de um dia para o outro	427 [M+H] <sup>+</sup>	0,79 (A)
9.3	I.1 			435 [M+H] <sup>+</sup>	0,77 (A)
9.4	I.1 		150°C; de um dia para o outro	401 [M+H] <sup>+</sup>	0,91 (A)

9.5	I.1				385 [M+H] <sup>+</sup>	0,71 (A)
9.6	I.1			150°C; de um dia para o outro	403 [M+H] <sup>+</sup>	0,73 (A)
9.7	I.1			2,0 equivalentes de amina; 3,5 equivalentes de DIPEA; 15 h	367 [M+H] <sup>+</sup>	0,74 (B)

**Exemplo 10****Exemplo 10.1****3-[1-({5-[(3S)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il}amino)etil]benzamida**

[229] Quarenta mg (0,10 mmol) de ácido 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il}amino)etil]benzóico (Exemplo XXXI.1) e 20,0 mg (0,10 mmol) de CDI são dissolvidos com DMF, agitados em temperatura ambiente por 1 h, e depois resfriada com um banho de gelo e 0,19 ml (0,10 mmol) de amônia concentrada é adicionado gota-a-gota. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h, e depois purificada por HPLC (ACN/água/NH<sub>4</sub>OH) para gerar o produto.

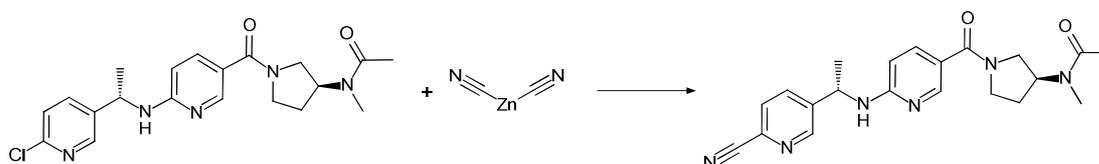
C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

(M = 409,48)

ESI-MS:

410 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC)

0,69 min (método C)

**Exemplo 11****Exemplo 11.1****N-[(3S)-1-(6-{[(1S)-1-(6-cianopiridin-3-il)etil]amino}piridina-3-carbonil)pirrolidina-3-il]-N-metilacetamida**

[230] Uma mistura de 30,0 mg (0,07 mmol) de N-[(3S)-1-

(6-{{[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-amino}}piridina-3-carbonil)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida (Exemplo 1.11), 5,2 mg (0,04 mmol) cianeto de zinco, 3,4 mg (0,01 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) e 4,1 mg (0,01 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno em 2 ml de DMF são agitados a 100°C de um dia para o outro. Para obter conversão completa, mais cianeto de zinco (10 mg, 0,08 mmol), mais tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0) (3,4 mg, 0,01 mmol) e mais 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (4,1 mg, 0,01 mmol) são adicionados e adicionalmente agitados a 120°C por 3 h. A mistura de reação é diluída com ACN, filtrada através de um filtro de seringa de microdisco e purificada por HPLC para obter o produto.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

(M = 392.45)

ESI-MS:

393 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC)

0,64 min (método A)

**Métodos analíticos por HPLC****Método A**

Tempo (min)	Volume % de água (incluindo TFA 0,1%)	Volume % de ACN	Fluxo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Coluna analítica: Sunfire (Waters) 2,5 μm; 3,0 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

**Método B**

Tempo (min)	Volume % de água (incluindo TFA	Volume % de ACN	Fluxo [ml/min]
-------------	------------------------------------	-----------------	-------------------

	<b>0,1%)</b>		
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Coluna analítica: Stable Bond (Agilent) 1,8  $\mu\text{m}$ ; 3,0 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

#### Método C

Tempo (min)	Volume % de água (incluindo 0,1% NH <sub>4</sub> OH)	Volume % de ACN	Fluxo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3
1,40	0	100	3

Coluna analítica: XBridge C18 (Waters) 2,5  $\mu\text{m}$ ; 3,0 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

#### Método D

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água NH <sub>3</sub> 0,1%]	% de Solvente [Acetonitrila]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

Coluna preparativa: XBridge (Waters) C18\_3,0 x 30 mm; 2,5  $\mu\text{m}$

**Método E**

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [IPA 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	75,0	25,0	4,0	40,0	14.996,09
10,0	75,0	25,0	4,0	40,0	14.996,09

CHIRAL ART® Celulose SB; 4,6 x 250 mm; 5 µm (YMC)

**Método F**

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [IPA 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	95,0	5,0	4,0	40,0	14.996,09
10,0	95,0	5,0	4,0	40,0	14.996,09

CHIRAL ART® Celulose SC; 4,6 x 250 mm; 5 µm (YMC)

**Método G**

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [IPA 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	65,0	35,0	4,0	40,0	14.996,09
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	14.996,09

CHIRAL ART® Amilose SA; 4,6 x 250 mm; 5 µm (YMC)

**Método H**

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [MEOH 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	75,0	25,0	4,0	40,0	14.996,09

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [MEOH 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
10,0	75,0	25,0	4,0	40,0	14.996,09

Lux® Amilose-2; 4,6 x 250 mm; 5 µm (Phenomenex)

#### Método I

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [Acetonitrila]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0

Coluna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

#### Método J

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [Acetonitrila]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Coluna preparativa: XBridge (Waters) C18\_3,0 x 30 mm; 2,5 µm

#### Método K

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [MEOH 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	85,0	15,0	4,0	40,0	14.996,09
10,0	85,0	15,0	4,0	40,0	14.996,09

Lux® Amilose-4; 4,6 x 250 mm; 5 µm (Phenomenex)

#### Método L

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [scCO <sub>2</sub> ]	% de Solvente [MEOH 20 mM de NH <sub>3</sub> ]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]	Contra- pressão [kPa]
0,0	95,0	5,0	4,0	40,0	14.996,09
9,0	40,0	60,0	4,0	40,0	14.996,09
10,0	40,0	60,0	4,0	40,0	14.996,09

Chiralpak® IB; 4,6 x 250 mm; 5 µm (Daicel)

#### Método M

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [água, NH <sub>3</sub> 0,032%]	% de Solvente [MEOH]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	40,0
2,	0,0	100,0	1,5	40,0

Coluna preparativa: XBridge C18 (Waters) 3,5 µm; 4,6 x 50 mm; temperatura da coluna: 40°C

#### Método N

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [Acetonitrila]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0

Coluna analítica: Xbridge (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

#### Método O

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [MeOH]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	4,0	60,0
1,6	0,0	100,0	4,0	60,0
1,85	0,0	100,0	4,0	60,0
1,9	95,0	5,0	4,0	60,0

Coluna analítica: Xbridge (Waters) 3,5 µm; 4,6 x 30 mm;  
temperatura da coluna: 60°C

#### Método P

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [Acetonitrila TFA 0,08% (v/v)]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0

Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [Água FA 0,1% (v/v)]	% de Solvente [Acetonitrila TFA 0,08% (v/v)]	Fluxo [ml/min]	Temp. [°C]
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

Coluna preparativa: Sunfire (Waters) C18\_3,0 x 30 mm; 2,5 µm

### **Descrição de propriedades biológicas**

#### **Ensaio enzimático de Vanina-1:**

[231] Os compostos de teste são dissolvidos em DMSO 100% em uma concentração de 10 mM e em uma primeira etapa diluída em DMSO até uma concentração de 5 mM, seguida por etapas de diluição serial em DMSO 100%. O fator de diluição e o número de etapas de diluição podem variar de acordo com as necessidades. Tipicamente 8 concentrações diferentes por diluições de 1:5 são preparadas, uma diluição intermediária adicional das substâncias é realizada com tampão de ensaio, resultando em uma concentração final de DMSO no ensaio de 1%.

[232] 0,1 nM de Vanina-1 FLAG-tagged (AA 22-493, T26I, produzida internamente) e os compostos de teste são incubados em temperatura ambiente por 20 minutos em tampão de ensaio (1 mM de DTT, Brij-35 0,0025%, 50 mM de HEPES, pH 7,5). D-Pantetina (Sigma, N° de Catálogo P2125-5G) em tampão de ensaio é adicionada (concentração final de 3 µM) e incubada por mais 30 minutos em temperatura ambiente. O volume de ensaio total tipicamente é de 40 µl, mas pode ser ajustado de acordo com as necessidades. A reação é interrompida por adição de um volume igual de solução de interrupção à medida que a mistura de reação alcança 100 nM de HD-ácido pantotênico (como um padrão interno) e TFA 1%. As placas de

ensaio são centrifugadas por 2 minutos e a formação de ácido pantotênico é detectada por Espectrometria de Massa RapidFire (fase móvel A: ácido fórmico 0,1% e ácido trifluoracético 0,01% em água; fase móvel B: acetonitrila 47,5%, metanol 47,5%, ácido fórmico 0,1% e ácido trifluoracético 0,01% em água) usando um cartucho C18 de 12 µl (Nº de Catálogo Agilent G9205A).

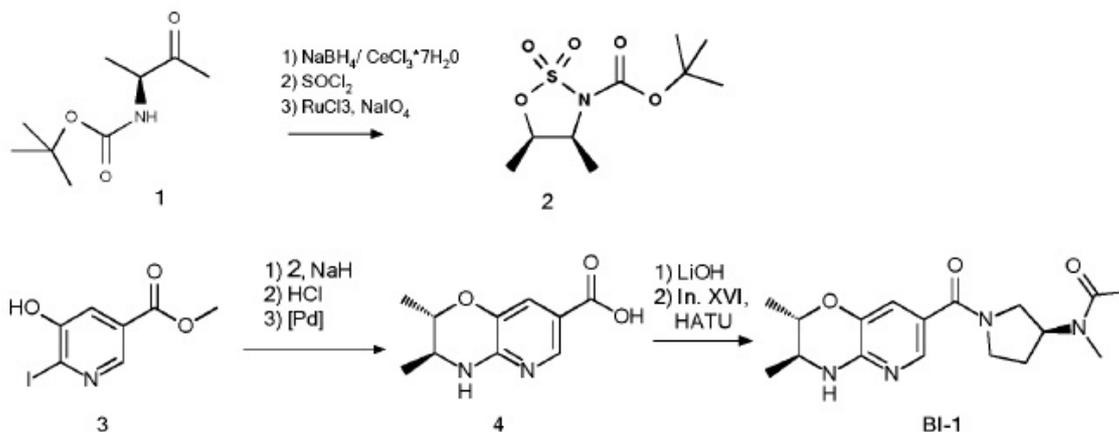
[233] Os valores apresentados na Tabela I resultam de medições de uma ou mais amostras. No caso de múltiplas medições, são apresentados os valores da média geométrica.

[234] **Ensaio de sangue total humano:** Panteteinase (vanina) converte panteteína em ácido pantotênico e cisteamina. Conseqüentemente, no protocolo descrito, a atividade de vanina é quantificada por formação de ácido pantotênico após suplementação de panteteína por meio de pantetina. O ensaio é aplicável para identificar inibidores de vanina. Estoques de composto são dissolvidos em DMSO a 10 mM. Diluições adicionais são realizadas em meio RPMI 1640 (Gibco, Nº A-10491-01) e as concentrações finais no ensaio são de 0,032 nM - 500 nM.

[235] Sangue humano é retirado para uma bolsa de sangue (heparina 1%, 50 I.E./ml). O sangue é dividido em alíquotas em cavidades de placas de 96 poços profundos a 290 µl e misturado com 10 µl de solução de composto ou veículo (30 segundos a 1.400 rpm em uma agitadora). O equilíbrio ocorre em temperatura ambiente, 250 rpm e por 30 min. O ensaio é iniciado por adição de 10 µl de solução de substrato (20 µM de pantetina em 1 mM de DTT, Brij-35 0,0025%, 50 mM de HEPES, pH 7,5) a cada poço, exceto para alguns poços vazios que só recebem 10 ml de tampão de substrato (1 mM de

DTT, Brij-35 0,0025%, 50 mM de HEPES, pH 7,5). As amostras são cuidadosamente agitadas (30 segundos, 1.400 rpm) e é permitido que a reação ocorra em temperatura ambiente, 250 rpm e por 5 min. A reação é interrompida por adição de um inibidor instrumental de vanina em excesso (BI-1 concentrado total 10 µM). A centrifugação da placa ocorre a 4°C, 665 G por 10 min. A seguir, as amostras de plasma sanguíneo (100 µl) são transferidas para outra placa de 96 poços profundos e as proteínas são precipitadas (5 min no gelo) por adição de 100 µl de solução de precipitação gelada (1 µM de ácido pantotênico marcado (di-β-alanina-13C6, 15N2 sal de cálcio, Sigma, N° 705837) em acetonitrila). A seguir, a placa é centrifugada (4°C, 3220 G, 10 min) e os sobrenadantes (50 µl) são coletados em outra placa de 96 poços profundos e misturados (10 segundos, 1.400 rpm) com 150 µl de ácido fórmico gelado (0,1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, N° CP03.1). A formação de ácido pantotênico é detectada por Espectrometria de Massa RapidFire. Um TripleQuad 6500+ (ABSciex, Alemanha) é equipado com um sistema LC-1290, um auto-amostrador RapidFire (Agilent, Alemanha) e um cartucho C18 Tipo C 12 µl (N° de Catálogo Agilent G9526-80000). A fase móvel A consiste em ácido fórmico 0,09% e ácido trifluoracético 0,01% em água e a fase móvel B em ácido fórmico 0,09% e ácido trifluoracético 0,01% em acetonitrila/metanol/água = 47,5/47,5/5.

**Síntese do inibidor instrumental BI-1:**



[236] A 70 ml de MeOH são adicionados 5,40 g (28,8 mmol) de cetona 1 (síntese descrita em *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6.856) e 12,9 g (34,6 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ . A mistura de reação é resfriada até  $-15^\circ\text{C}$  antes de serem adicionados 2,18 g (57,7 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  em porções. A mistura de reação é agitada por 3 h a  $0^\circ\text{C}$ . A reação é extinta pela adição de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente é removido em vácuo.

[237] Uma solução agitada de 6,29 g (52,8 mmol) de cloreto de tionila em 50 ml de acetonitrila é resfriada até  $-50^\circ\text{C}$  e uma solução de 4 g (21,1 mmol) em ACN do produto mencionado acima é adicionada gota-a-gota. Quando a adição termina, então 258 mg (2,11 mmol) de DMAP são adicionados em uma porção. A mistura é agitada por 15 min, mantendo a temperatura abaixo de  $-40^\circ\text{C}$ , e depois 8,36 g (106 mmol) de piridina seca são adicionados, mantendo a temperatura externa a  $-40^\circ\text{C}$ . A agitação é continuada por 1 h. EtOAc é adicionado, agitado por 5 minutos, e aparece uma suspensão (sal de piridina), que é filtrada e lavada com EtOAc. AO filtrado são adicionados 12 ml de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  saturada lentamente. A solução resultante é agitada por 40 minutos.

Duas camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com 10 ml de NaHSO<sub>4</sub> aquoso 1 M, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, EtOAc 8% em hexano).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (M = 235,3 g/mol)

ESI-MS: 258 [M+Na]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> (TLC, sílica gel) 0,4 (PE/EtOAc 3/1)

[238] A uma solução de 1,00 g (0,004 mol) do produto descrito acima em 10.000 ml de EtOAc, é adicionado 1,36 g (0,006 mol) de NaIO<sub>4</sub> em 10 ml de H<sub>2</sub>O. A seguir, 44 mg (0,2 mmol) de RuCl<sub>3</sub> são adicionados e a mistura é agitada a 0 até 15°C por 12 h. A mistura é extinta com H<sub>2</sub>O (20 ml) e extraída com EtOAc. A seguir, a fase orgânica é lavada com salmoura (20 ml), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, PE/EtOAc=10:1 a 3:1).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S (M = 251,3 g/mol)

ESI-MS: 252 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> (TLC, sílica gel) 0,55 (PE/EtOAc 3/1)

[239] Quatro g (14,3 mmol) de metil 5-hidróxi-6-iodopiridina-3-carboxilato são adicionados a 40 ml de DMF. A esse são adicionados 602 mg (15,1 mmol) de hidreto de sódio. Após evolução de gás, 5,40 g (21,5 mmol) são adicionados e a mistura de reação é agitada a 75°C por 1,5 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com EtOAc e enxaguada com água. Os orgânicos são secos, filtrados e evaporados.

[240] O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, MeOH 0-5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M = 450,3 g/mol)

ESI-MS: 451 [M+H]<sup>+</sup>

[241] Cinco g (11,1 mmol) do produto mencionado acima são adicionados a 50 ml de MeOH e 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A essa são adicionados 50 ml de 4 M HCl em dioxano. Após 3 h, os voláteis são removidos em vácuo e o resíduo usado sem purificação adicional.

[242] 3,28 g (9,37 mmol) do produto mencionado acima, 105 mg (0,47 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,33 g (0,56 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,33 g; 0,56 mmol; 6,00 mol%) e 9,16 g (28,1 mmol) de carbonato de céσιο são adicionados a 100 ml de dioxano e a mistura é desgaseificada cuidadosamente. A mistura de reação é agitada a 90°C sob argônio por 4 h. Os sólidos são filtrados através de um plugue de Celite® e evaporados. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, MeOH 0-5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

[243] 1,50 g (6,75 mmol) do produto mencionado acima é adicionado a 5 ml de MeOH e 70 ml de água. A esta são adicionados 323 mg (13,5 mmol) de LiOH e a mistura de reação é agitada a 50°C por 1 h. A reação é filtrada e o MeOH é removido em vácuo. A camada aquosa é neutralizada com 1 M de HCl. Os sólidos são filtrados e é permitido que sequem e são usados sem purificação adicional.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 208,2 g/mol)

ESI-MS: 209 [M+H]<sup>+</sup>

Rt (HPLC): 0,60 min (método A)

[244] Novecentos e quinze mg (4,39 mmol) do produto mencionado acima são dissolvidos em 20 ml de DMF. A esse são adicionados 0,86 g (4,83 mmol) de intermediário XVI e 1,84 ml (13,2 mmol) de TEA, seguidos por 1,84 g (4,83 mmol) de HATU. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente

por 16 h.

[245] Os voláteis são removidos em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna (cartucho KP-Nh Biotage, MeOH 0-10%/EtOAc).

$C_{17}H_{24}N_4O_3$  (M = 332,4 g/mol)

ESI-MS: 333 [M+H]<sup>+</sup>

Rt (HPLC): 0,63 min (método A)

[246] Outras características e vantagens da presente invenção ficarão evidentes a partir dos Exemplos mais detalhados seguintes que ilustram, como forma de exemplo, os princípios da invenção.

**Tabela I: Propriedades biológicas de representativos da presente invenção.**

Exemplo	VNN-1 IC <sub>50</sub> (nM)	HWB IC <sub>50</sub> (nM)
1.1	1,27	5,04
1.2	0,20	4,51
1.3	1,02	1,03
1.4	0,48	4,85
1.5	0,07	1,59
1.6	0,81	2,34
1.7	0,12	
1.8	0,12	1,69
1.9	0,12	1,90
1.10	0,14	1,24
1.11	0,15	1,90
1.12	0,16	6,13
1.13	0,17	
1.14	0,18	8,70
1.15	0,21	1,52

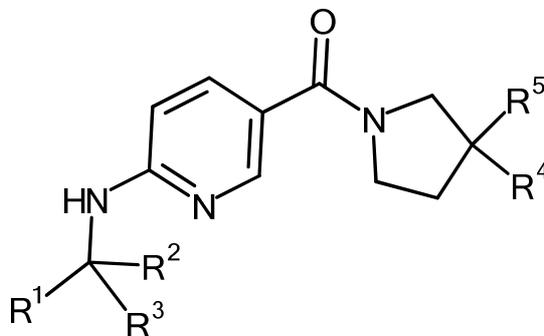
<b>Exemplo</b>	<b>VNN-1 IC<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>HWB IC<sub>50</sub> (nM)</b>
1.16	0,21	5,15
1.17	0,21	5,59
1.18	0,22	1,77
1.19	0,22	2,63
1.20	0,23	4,74
1.21	0,24	0,80
1.22	0,24	2,51
1.23	0,26	5,21
1.24	0,27	1,44
1.25	0,27	
1.26	0,29	1,98
1.27	0,30	4,39
1.28	0,32	
1.29	0,34	
1.30	0,40	3,28
1.31	0,44	2,63
1.33	0,46	2,05
1.34	0,47	
1.35	0,53	
1.36	0,54	
1.37	0,61	1,07
1.38	0,65	5,19
1.39	0,66	
1.40	0,67	2,10
1.41	0,77	
1.42	0,85	9,88
1.43	0,86	3,24

<b>Exemplo</b>	<b>VNN-1 IC<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>HWB IC<sub>50</sub> (nM)</b>
1.44	0,91	7,03
1.45	0,94	
1.46	0,96	
1.47	0,97	5,93
1.48	0,98	
1.49	1,04	
1.56	1,65	
1.62	2,36	
1.76	4,33	
1.81	6,99	
1.87	8,45	
1.88	8,83	
1.90	9,37	
2.1	0,06	3,57
2.2	0,07	4,49
2.3	0,09	
3.1	0,07	1,33
3.2	0,19	1,94
3.3	0,24	1,60
4.1	0,68	5,88
4.2	0,10	2,43
4.3	0,12	2,32
4.4	0,12	1,34
4.5	0,14	1,27
4.6	0,21	
4.7	0,22	3,68
5.1.A	0,09	1,82

<b>Exemplo</b>	<b>VNN-1 IC<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>HWB IC<sub>50</sub> (nM)</b>
5.1.B	0,94	
6.1.A	0,09	2,59
6.1.B	1,43	
7.1	0,13	1,78
8.1	0,11	
8.2	0,08	1,00
8.3	0,08	0,85
8.4	0,13	1,16
8.5	0,14	16,31
8.6	0,15	1,84
8.7	0,16	3,29
8.8	0,19	1,95
8.9	0,32	4,89
8.10	0,33	2,16
8.11	0,34	3,30
8.12	0,41	10,37
8.13	4,28	
8.14	8,56	76,39
9.1	0,39	2,78
9.2	0,15	
9.3	0,17	4,28
9.4	0,27	4,23
9.5	0,40	2,19
9.6	0,42	5,03
9.7	0,72	
10.1	0,35	
11.1	0,74	

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,



I

em que:

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>, heteroaril de 5-6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.2</sup> e R<sup>1.5</sup>, heterociclil 5-6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em S, N e O substituído por R<sup>1.4</sup>;

em que:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>-alquil, C<sub>3-5</sub>-cicloalquil, heteroaril de 5 membros opcionalmente substituído por C<sub>1-3</sub>-alquil, CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, C<sub>1-4</sub>-alquil-O-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-CO- e H<sub>3</sub>C-CO-NH-;

R<sup>1.2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>-alquil, C<sub>3-5</sub>-cicloalquil, CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, C<sub>1-4</sub>-alquil-O-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-CO- e H<sub>3</sub>C-CO-NH-;

em que, na definição de R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.2</sup>, o alquil mencionado é opcionalmente substituído por 1-3 átomos de F;

R<sup>1.3</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, Cl, F,

CN, C<sub>1-4</sub>-alquil e C<sub>1-4</sub>-alquil-O-;

R<sup>1.4</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Br, Cl, F e C<sub>1-4</sub>-alquil opcionalmente substituído por 1-3 átomos de F,

R<sup>1.5</sup> H ou C<sub>1-4</sub>-alquil,

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, independentemente uns dos outros, selecionados do grupo que consiste em H e C<sub>1-3</sub>-alquil,

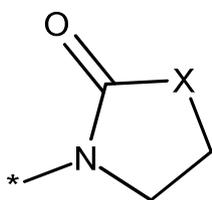
ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um carbociclo de 3 a 6 membros, um heterociclo de 4 a 6 membros contendo 1 átomo de O ou 1 átomo de N ou um heteroaril de 5 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

R<sup>4</sup> representa R<sup>4.1</sup>R<sup>4.2</sup>N- ou NC-;

ou

R<sup>4</sup> representa um grupo de fórmula R<sup>4.a</sup>



R<sup>4.a</sup>

em que:

X representa CH<sub>2</sub> ou O;

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-, heteroaril de 6 membros contendo 1-2 átomos de N, C<sub>3-5</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>, fenil-CO- opcionalmente substituído por 1-2 átomos de halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquil- ou CH<sub>3</sub>-O- e heteroaril-CO- de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub>-alquil- ou CH<sub>3</sub>-O-.

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

R<sup>4.2</sup> representa H ou C<sub>1-3</sub>-alquil;

R<sup>5</sup> representa H ou metil;

ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam heterociclil de 4-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, tiofenil, fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>, piridinil substituído por R<sup>1.2</sup>, e pirazolil substituído por R<sup>1.5</sup>;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

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

em que:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-CO-, H<sub>3</sub>C-CO-NH- e heteroaril de 5 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados do grupo N e O opcionalmente substituído por CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub> ou HF<sub>2</sub>C-;

R<sup>1.2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, metil, Br, Cl, F, H<sub>3</sub>C-O-, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N- e (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-;

R<sup>1.3</sup> representa H ou F;

R<sup>1.4</sup> representa H ou F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1.5</sup> representa H, metil ou butil;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

$R^2$  representa H ou  $C_{1-2}$ -alquil,

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que:

$R^3$  representa H ou  $C_{1-2}$ -alquil,

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

$R^2$  e  $R^3$  juntos formam um  $C_{3-4}$ -cicloalquil ou heteroaril de 8 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que:

$R^4$  representa  $R^{4.1}R^{4.2}N$  ou  $NC^-$ ;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que:

$R^{4.1}$  é selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-4}$ -alquil-CO-, pirimidinil,  $C_{3-4}$ -cicloalquil-CO- substituído por  $R^{4.1.1}$  e  $R^{4.1.2}$ ,

em que:

$R^{4.1.1}$ ,  $R^{4.1.2}$ , independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H,  $-CH_3$ , F e  $-CN$ ;

$R^{4.2}$  representa H ou metil;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que:

$R^5$  representa H ou metil;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, tiofenil, fenil substituído por R<sup>1.1</sup> e R<sup>1.3</sup>, piridinil substituído por R<sup>1.2</sup>, substituído por R<sup>1.4</sup> e pirazolil substituído por R<sup>1.5</sup>;

em que:

R<sup>1.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, HF<sub>2</sub>C-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-S(O)<sub>2</sub>-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-NH-CO-, H<sub>3</sub>C-O-CO-, H<sub>2</sub>N-CO-, H<sub>3</sub>C-CO-NH- e oxadiazolil opcionalmente substituído por CF<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub> ou HF<sub>2</sub>C-;

R<sup>1.2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, -CN, metil, Br, Cl, F, H<sub>3</sub>C-O-, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N- e (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-;

R<sup>1.3</sup> representa H ou F;

R<sup>1.4</sup> representa H ou F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1.5</sup> representa H, metil ou butil;

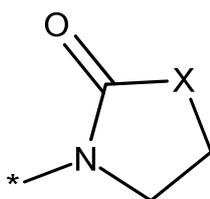
R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, independentemente uns dos outros, selecionados do grupo que consiste em H e C<sub>1-2</sub>-alquil,

ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um C<sub>3-4</sub>-cicloalquil ou um heteroaril de 8 a 9 membros contendo 1-2 átomos de N;

R<sup>4</sup> representa R<sup>4.1</sup>R<sup>4.2</sup>N- ou NC-;

ou R<sup>4</sup> representa um grupo de fórmula R<sup>4.a</sup>



R<sup>4.a</sup>

em que:

X representa CH<sub>2</sub> ou O;

R<sup>4.1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-4</sub>-alquil-CO-, pirimidinil, C<sub>3-4</sub>-cicloalquil-CO- substituído por R<sup>4.1.1</sup> e R<sup>4.1.2</sup>,

em que:

R<sup>4.1.1</sup>, R<sup>4.1.2</sup>, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que consiste em H, -CH<sub>3</sub>, F e -CN;

R<sup>4.2</sup> representa H ou metil;

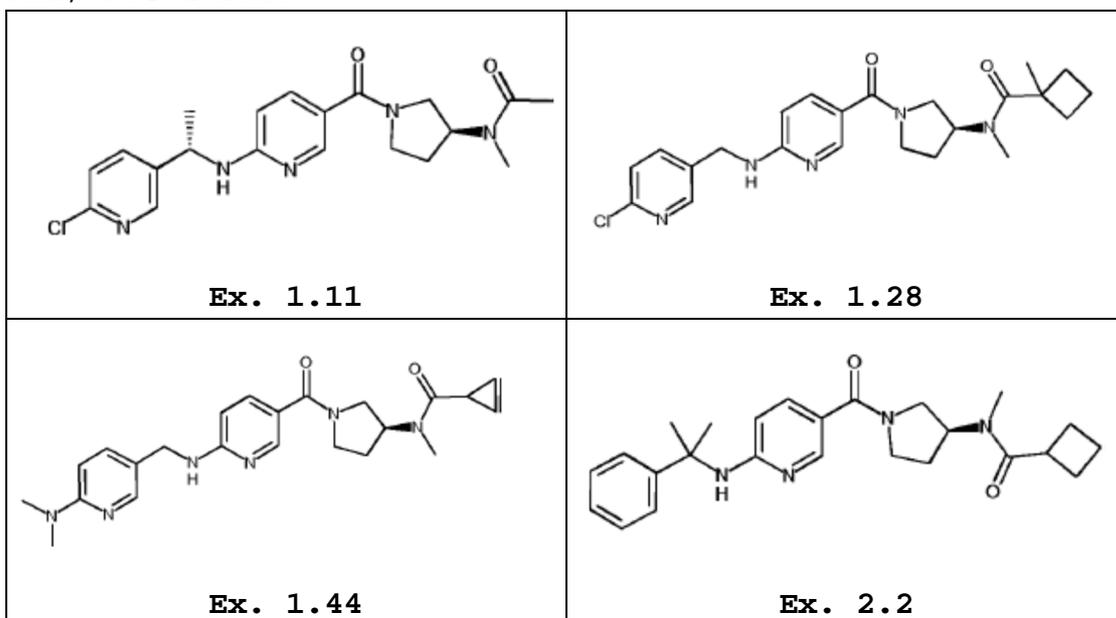
R<sup>5</sup> representa H ou metil;

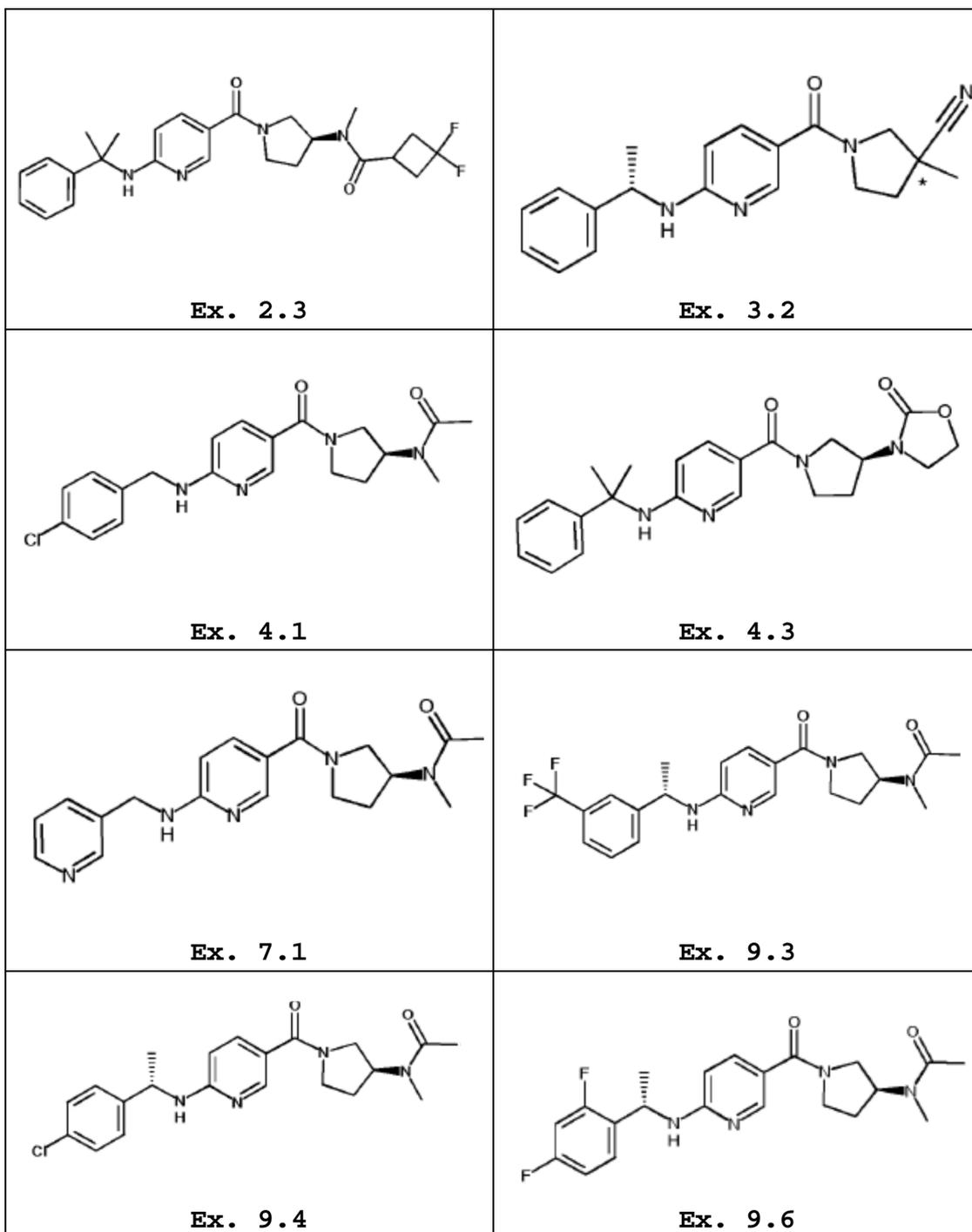
ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos formam oxanil;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

11. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste nos exemplos 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 e 9.6.





\* A estereoquímica no centro quiral do composto enantiomericamente e diastereomericamente puro não foi determinada.

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

12. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I conforme definido em qualquer

uma das reivindicações 1 a 11 ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

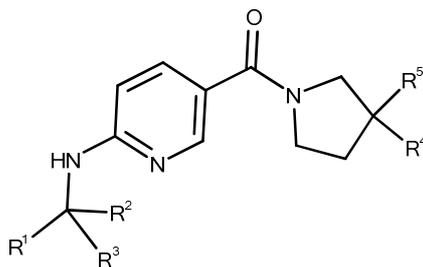
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmacologicamente aceitável deste caracterizado por ser para uso como um medicamento.

14. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por ser para o tratamento de um paciente que sofre de doença de Crohn, colite ulcerativa, dermatite atópica, esclerose sistêmica, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), psoríase, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, artrite reumatóide, esclerodermia, asma, rinite alérgica, eczema alérgico, artrite reumatóide juvenil, artrite idiopática juvenil, doença enxerto versus hospedeiro, artrite psoriática, hiperlipidemia, câncer cólon-retal ou diabetes de início recente relacionado ao câncer pancreático.

15. Composição farmacêutica caracterizada por compreender adicionalmente a um composto de fórmula I, um composto farmacologicamente ativo selecionado do grupo que consiste em um agente imunomodulador, um agente anti-inflamatório ou um agente quimioterápico.

RESUMO**COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COMO INIBIDORES DE VANINA**

A presente invenção engloba compostos da fórmula I, que são adequados para o tratamento de doenças relacionadas à Vanina, e processos para a produção desses compostos, preparações farmacêuticas que contêm esses compostos, e seus métodos de uso.

**I**