



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

**(11) BR 112016028000-8 B1**



**(22) Data do Depósito:** 27/05/2015

**(45) Data de Concessão:** 17/05/2022

**(54) Título:** DERIVADO DE ALÇA DE DI-HIDROPIRIMIDO COMO UM INIBIDOR DE HBV

**(51) Int.Cl.:** C07D 487/04; C07D 498/04; C07D 471/04; C07D 487/10; A61K 31/519; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 22/05/2015 CN 201510268946.0; 30/05/2014 CN 201410240665.X; 31/12/2014 CN 201410850212.9.

**(73) Titular(es):** QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD..

**(72) Inventor(es):** HAIYING HE; KAI ZHOU; HUA QIN; XIAOLIN LI; YUEDONG ZHOU; XIAOFEI WANG; XUEMEI CHI; JIAN LI; SHUHUI CHEN.

**(86) Pedido PCT:** PCT CN2015079870 de 27/05/2015

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/180631 de 03/12/2015

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 29/11/2016

**(57) Resumo:** DERIVADOS DE ANEL FUNDIDO DE DI-HIDROPIRIMIDO COMO UM INIBIDOR DE HBV. É descrito um derivado de anel fundido de di-hidropirimido como um inibidor de HBV, e em particular refere-se a um composto mostrado como fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. (I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"DERIVADO DE ALÇA DE DI-HIDROPIRIMIDO COMO UM INIBIDOR DE HBV".**

**Campo Técnico**

[001] A presente invenção refere-se a um derivado de alça de di-hidropirimido como um inibidor de HBV, e particularmente a um composto representado pela fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

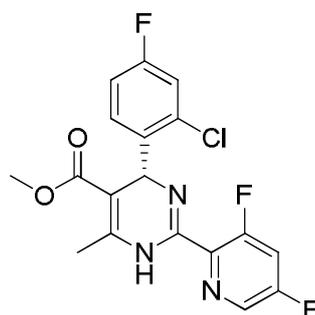
**Técnica Anterior**

[002] O vírus da hepatite B pertence à família Hepadnaviridae. Pode causar doenças crônicas agudas e ou persistentes/progressivas. O vírus da hepatite B da mesma forma causa muitas outras manifestações clínicas na patomorfologia, em particular, a inflamação hepática crônica, a cirrose hepática e a cancerização hepatocelular. Além disso, a coinfeção com hepatite D causará efeitos adversos durante o desenvolvimento da doença.

[003] Os medicamentos convencionais licenciados para tratar a hepatite crônica incluem interferona e lamivudina. Entretanto, a interferona apenas tem atividade moderada, porém, efeitos tóxicos relativamente elevados; embora a lamivudina tenha uma boa atividade, a sua resistência aos fármacos aumenta rapidamente durante a terapia e os efeitos de repercussão ocorrem frequentemente após a interrupção da terapia, e o valor de IC<sub>50</sub> da lamivudina (3-TC) > é 300 nM (Science, 299 (2003), 893-896).

[004] Deres *et al* relatou um tipo de compostos de di-hidropirimidina substituídos heteroaromáticos (HAP) representados por Bay41\_4109, Bay39\_5493, e este tipo de compostos poderia desempenhar um papel na inibição da replicação de HBV prevenindo-se a formação de nucleocapsídeos normais. Bay41-4109 tem demonstrado melhores parâmetros metabólicos de fármaco durante os estudos clí-

nicos (Science, 299 (2003), 893-896). Pesquisas sobre seus mecanismos descobriram que os compostos de di-hidropirimidina substituídos heteroaromáticos (HAP) alteram o ângulo entre os dímeros que formam o nucleocapsídeo interagindo-se com 113-143 resíduos de aminoácidos da proteína do núcleo, levando à formação de nucleocapsídeo dilatado instável e acelerando a degradação da proteína do núcleo (Biochem. Pharmacol. 66 (2003), 2273-2279).

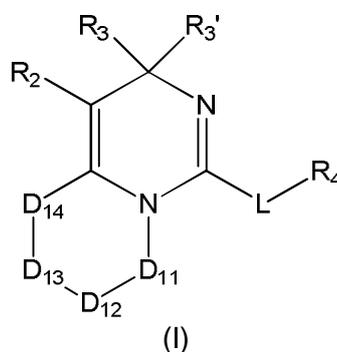


Bay41\_4109

[005] Atualmente, há uma necessidade quanto a um novo composto capaz de efetivamente agir como um fármaco antiviral, particularmente um medicamento para tratar e/ou prevenir a Hepatite B.

### Conteúdos da Invenção

[006] Um objetivo da invenção é fornecer um composto representado pela fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

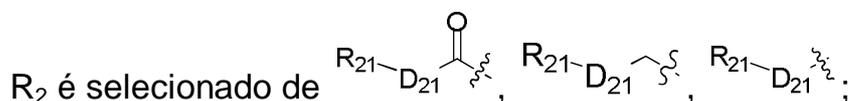


em que,

0 a 2 de  $D_{11-14}$  são separadamente e independentemente selecionados de uma única ligação,  $-C(=O)N(R_{d3})-$ ,  $-N(R_{d4})-$ ,  $-C(=NR_{d5})-$ ,  $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ ,  $-S(=O)N(R_{d7})-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=S)-$ ,

-S(=O)- ou -S(=O)<sub>2</sub>-, e os restantes são selecionados de -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-;

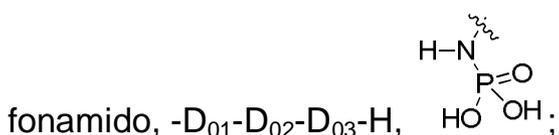
L é selecionado de uma única ligação, -O-, -S-, -NH-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -[C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)]<sub>0-6</sub>;



D<sub>21</sub> é selecionado de uma única ligação, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -[C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)]<sub>0-6</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> são separadamente e independentemente selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por R<sub>01</sub>: C<sub>1-10</sub> alquila ou heteroalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila de 3–6 membros, grupo de anel aromático de 6 a 10 membros ou grupo de anel heteroaromático;

R<sub>3'</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>d1-8</sub> são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, -COOH, ou selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por R<sub>01</sub>: C<sub>1-4</sub> alquila, -C<sub>0-4</sub> alquilfenila, -C<sub>0-4</sub> alquil-heterociclila de 3 a 6 membros, heterociclicil- de 3 a 6 membros, benzenossulfonamido ou heterobenzenossul-



D<sub>01</sub> é selecionado de uma única ligação, -C<sub>1-4</sub> alquil-;

D<sub>02</sub> é selecionado de O, S, NH, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=S)NH-, -S(=O)<sub>2</sub>NH-, -S(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -NHS(=O)<sub>2</sub>NH-, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-, -NHS(=O)NH-, -C(=O)NHS(=O)-, -NHS(=O)<sub>2</sub>O-, -NHS(=O)O-, -C(=N)-, -NH-C(=N)-;

D<sub>03</sub> é selecionado de uma única ligação, -C<sub>1-4</sub> alquil-, -C<sub>2-4</sub> alquenil-, -C<sub>3-6</sub> cicloalquil-, heterocicloalquil- de 3 a 6 membros, arila de 5 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros;

opcionalmente, R<sub>3</sub> e R<sub>3'</sub> são juntos ligados ao mesmo átomo de carbono ou heterátomo para formar um anel de 3 a 12 membros que é opcionalmente substituído;

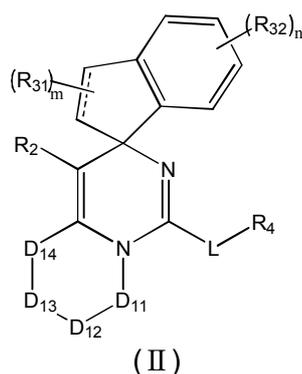
"hetero" representa um heteroátomo ou grupo heteroátomo, que é selecionado de  $-C(=O)N(R_{d3})-$ ,  $-N(R_{d4})-$ ,  $-C(=NR_{d5})-$ ,  $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ ,  $-S(=O)N(R_{d7})-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-S(=O)$ ,  $-S(=O)_2-$  ou/e  $-P(=O)(OR_{d8})_2$ ;

$R_{01}$  é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, SH,  $NH_2$ , CHO, COOH,  $=NH$ ,  $=O$ ,  $=S$ , ou os seguintes grupos opcionalmente substituídos por  $R_{001}$ :  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{1-10}$  alquilamino, N,N-di( $C_{1-10}$  alquil)amino,  $C_{1-10}$  alcóxi,  $C_{1-10}$  alquilacila,  $C_{1-10}$  alcoxycarbonila,  $-C_{1-5}$  alquil- $C(=O)O-$ ,  $C_{1-5}$  alquila,  $C_{1-10}$  alquilsulfonila,  $C_{1-10}$  alquilsulfinila, cicloalquila de 3 a 10 membros, cicloalquilamino de 3 a 10 membros, heterocicloalquilamino de 3 a 10 membros, cicloalcóxi de 3 a 10 membros, cicloalquilacila de 3 a 10 membros, cicloalcoxycarbonila 3 a 10 membros, cicloalquilsulfonila 3 a 10 membros, cicloalquilsulfinila de 3 a 10 membros

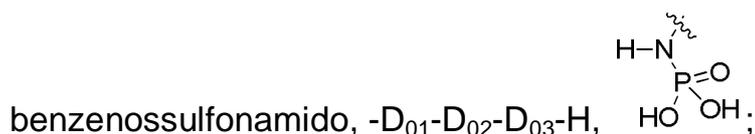
$R_{001}$  é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $NH_2$ , CHO, COOH,  $=NH$ ,  $=O$ ,  $=S$ , trialometila, dialometila, mono-halometila, aminometila, hidroximetila, metila, metóxi, formila, metoxycarbonila, metilsulfonila, metilsulfinila;

em qualquer dos casos descritos acima, o número de  $R_{01}$ ,  $R_{001}$  é separadamente e independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3, e o número de heteroátomo ou grupo heteroátomo é separadamente e independentemente selecionado de 1, 2 ou 3.

[007] Em algumas modalidades da invenção, o composto descrito acima ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo tem uma estrutura mostrada como fórmula (II):



em que,  $R_{31-32}$  são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ , CN, -COOH, ou selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3  $R_{01}$ :  $C_{1-4}$  alquila,  $-C_{0-4}$  alquilfenila,  $-C_{0-4}$  alquil-heterociclila de 3 a 6 membros, heterociclilacil- de 3 a 6 membros, benzenossulfonamido ou hetero-



$D_{01}$  é selecionado de uma única ligação,  $-C_{1-4}$  alquil-;

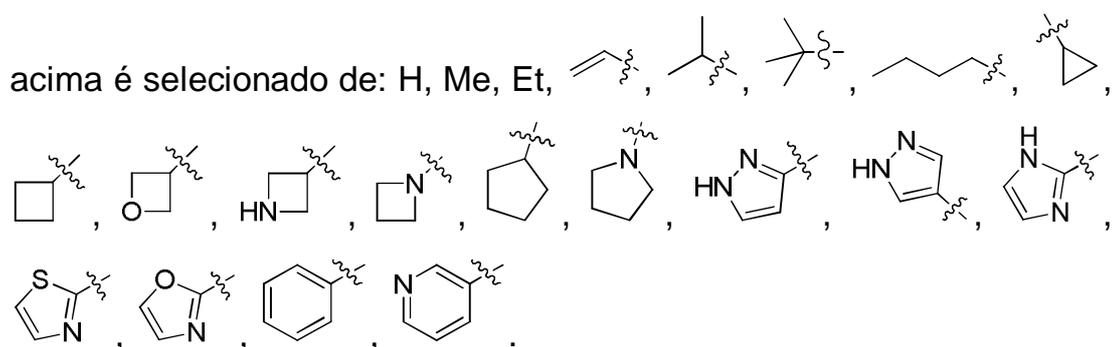
$D_{02}$  é selecionado de O, S, NH,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NH-$ ,  $-C(=S)NH-$ ,  $-S(=O)_2NH-$ ,  $-S(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-NHS(=O)_2NH-$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2-$ ,  $-NHS(=O)NH-$ ,  $-C(=O)NHS(=O)-$ ,  $-NHS(=O)_2O-$ ,  $-NHS(=O)O-$ ,  $-C(=N)-$ ,  $-NH-C(=N)-$ ;

$D_{03}$  é selecionado de uma única ligação,  $-C_{1-4}$  alquil-,  $-C_{2-4}$  alquenil-,  $-C_{3-6}$  cicloalquil-, heterocicloalquil- de 3 a 6 membros, arila de 5 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros;

m, n são separadamente e independentemente selecionados de 1 ou 2;

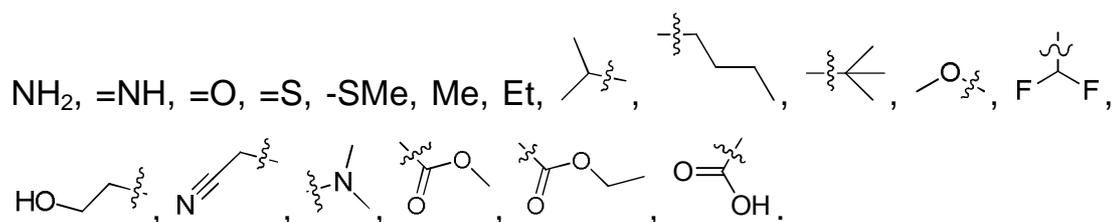
===== representa uma única ligação ou ligação dupla.

[008] Em algumas modalidades da invenção, o  $-D_{03}-H$  descrito

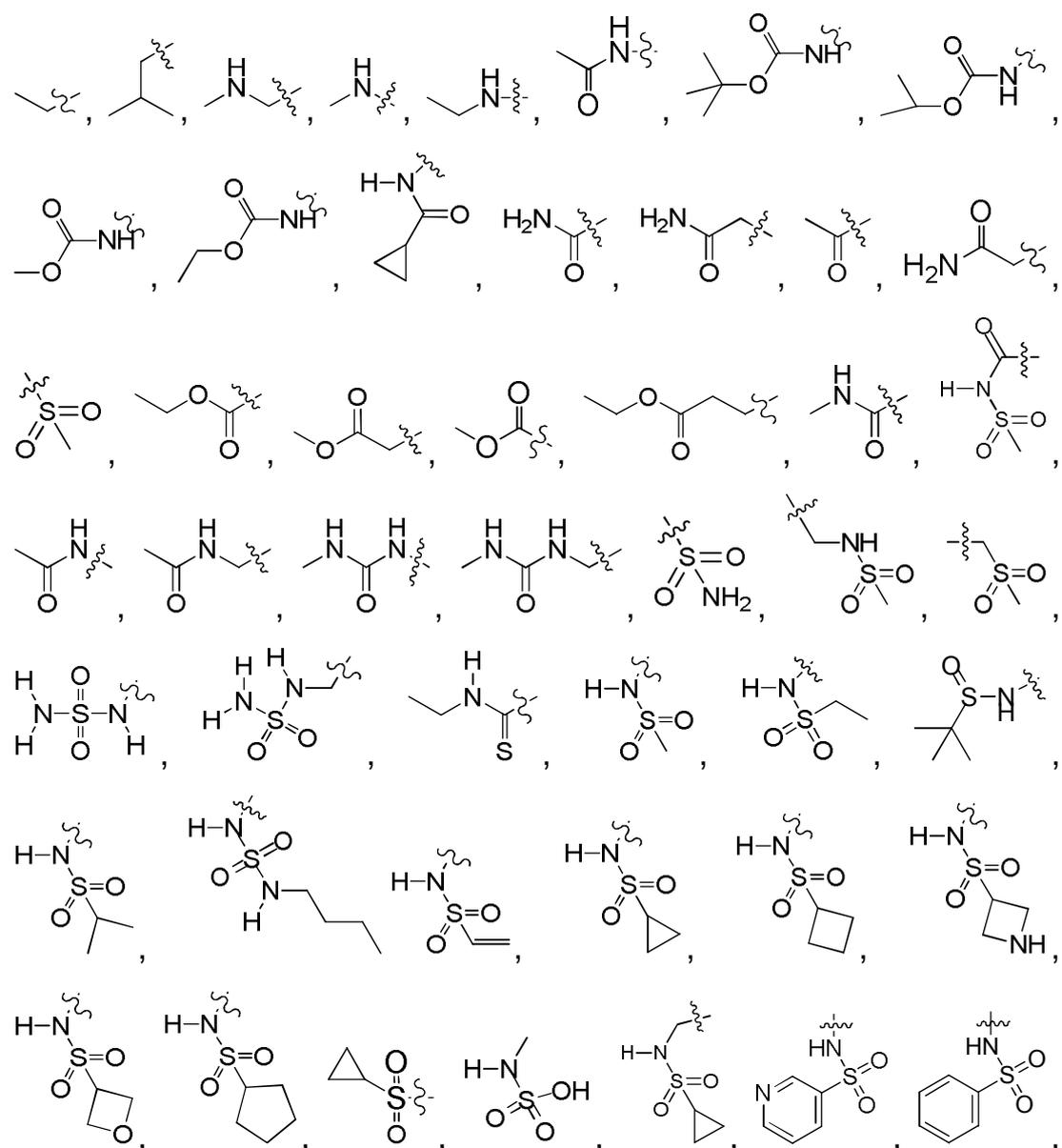


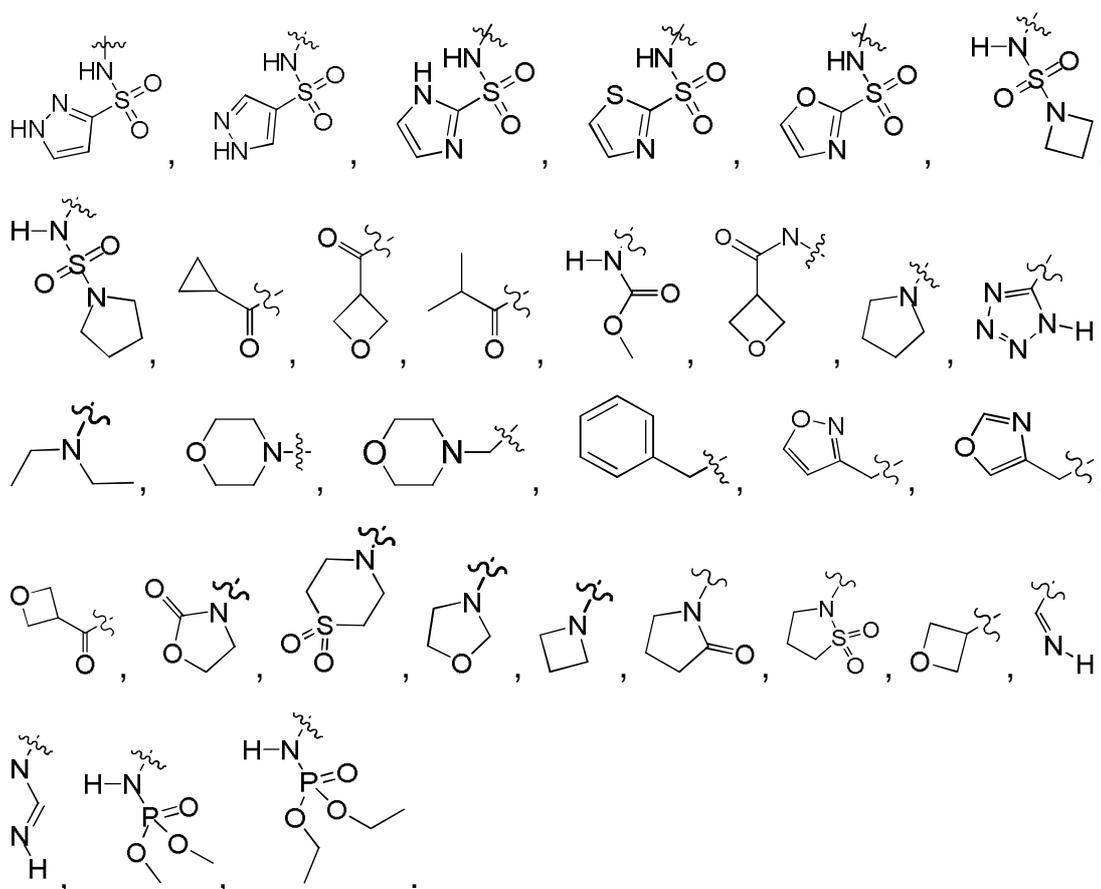
[009] Em algumas modalidades da invenção,  $R_{01}$  é selecionado de halogênio, CN, =NH, =O, =S, COOH, ou os seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3  $R_{001}$ : hidroxila, amino,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{0-4}$  alquil- $C(=O)O-C_{1-4}$  alquila;

particularmente,  $R_{01}$  é selecionado de F, Cl, Br, I, OH, CN,

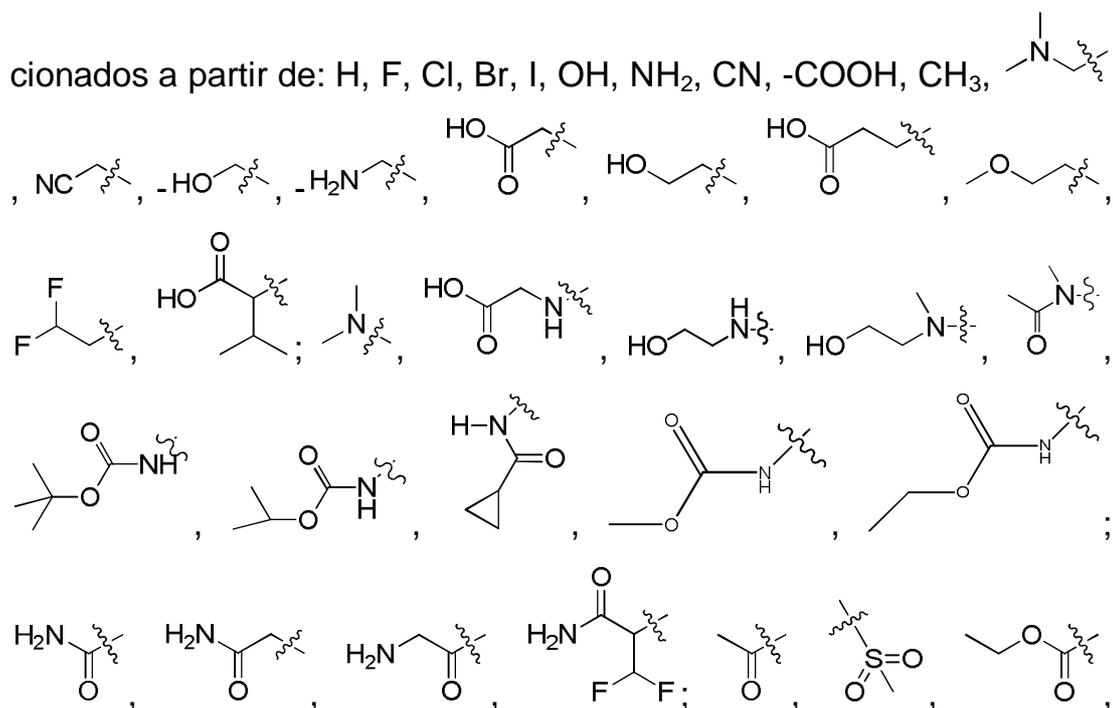


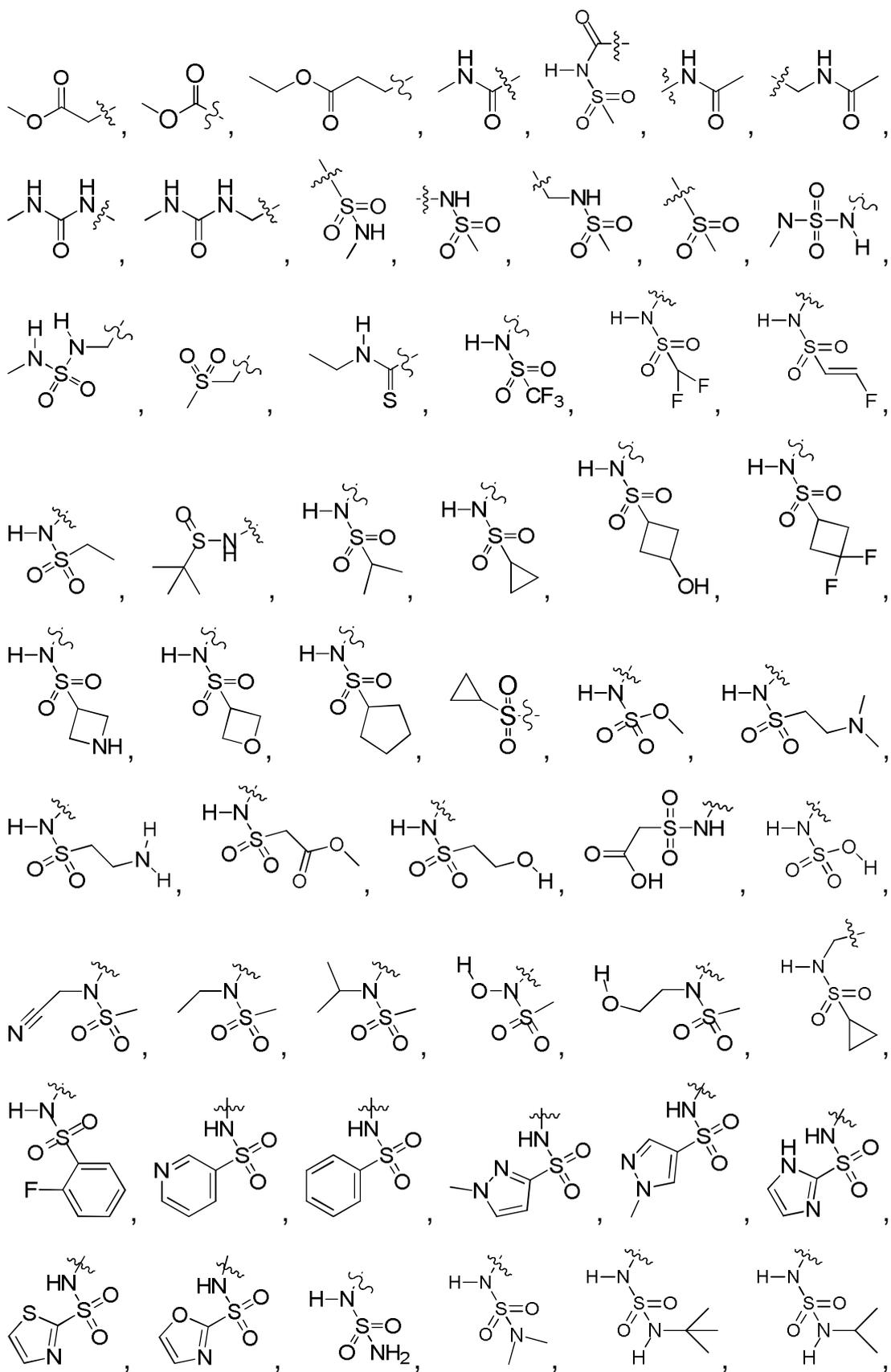
[0010] Em algumas modalidades da invenção, os  $\text{R}_3'$ ,  $\text{R}_{21}$ ,  $\text{R}_{\text{d1-d8}}$ ,  $\text{R}_{31-32}$  descritos acima são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I, OH,  $\text{NH}_2$ , CN,  $-\text{COOH}$ , ou selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3  $\text{R}_{01}$ :  $\text{CH}_3$ ,

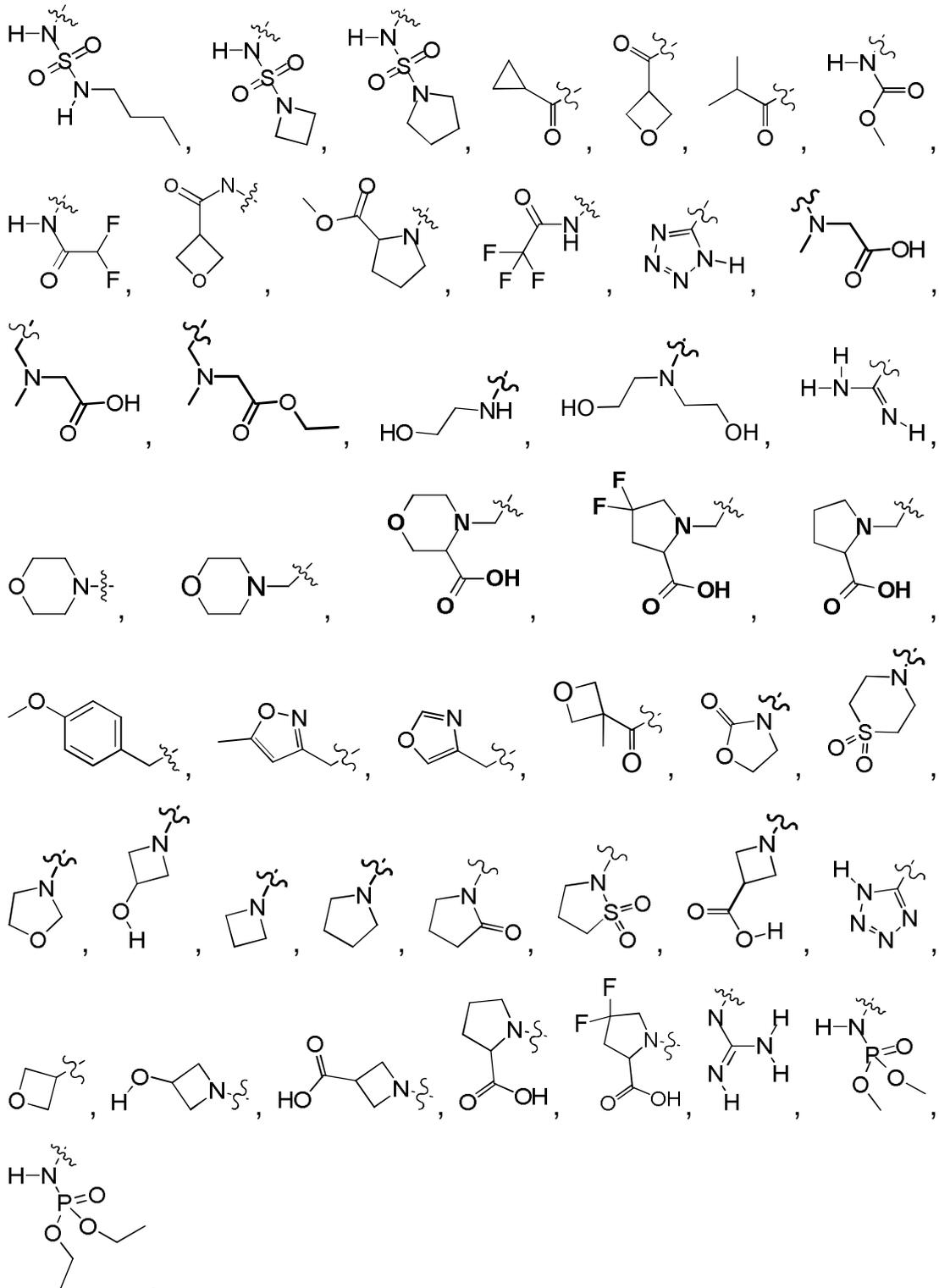




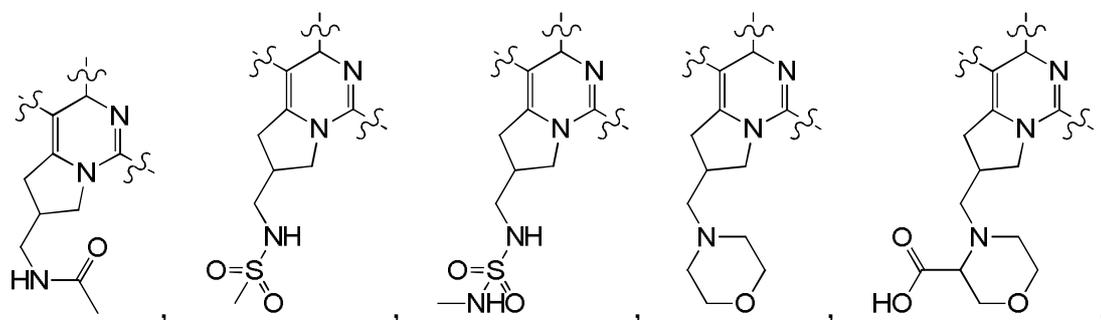
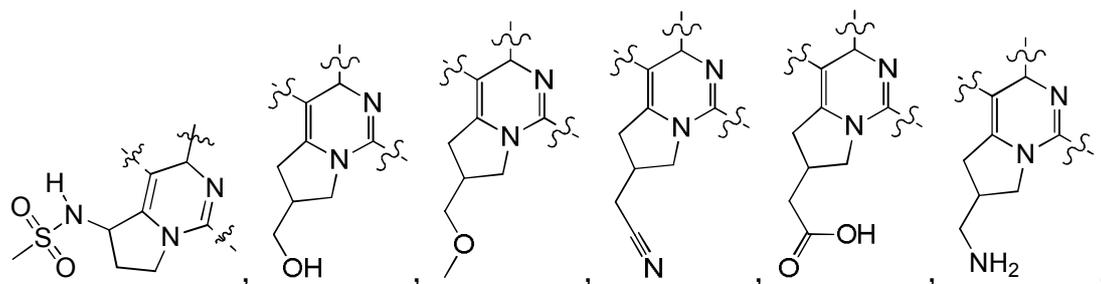
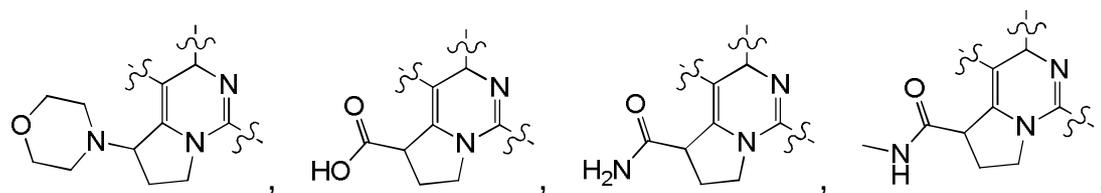
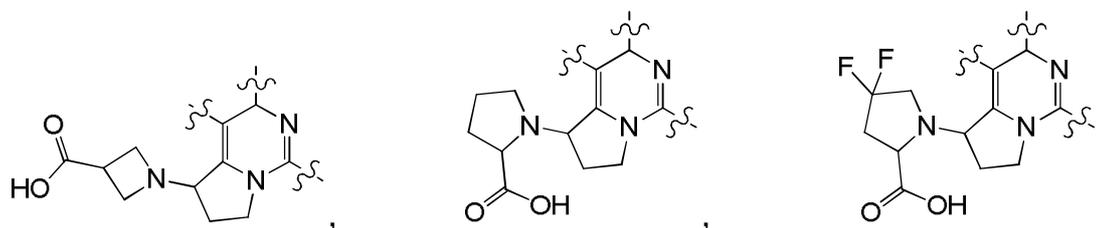
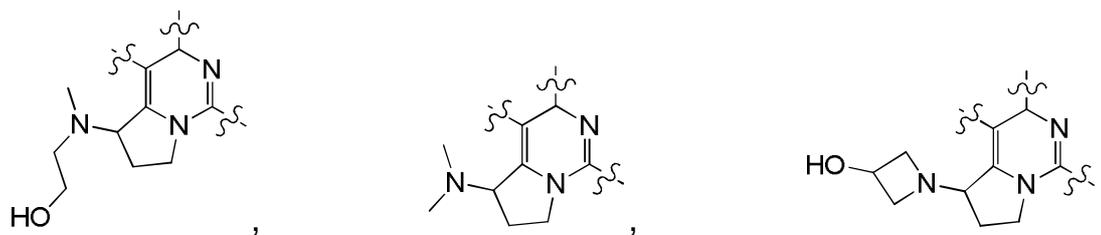
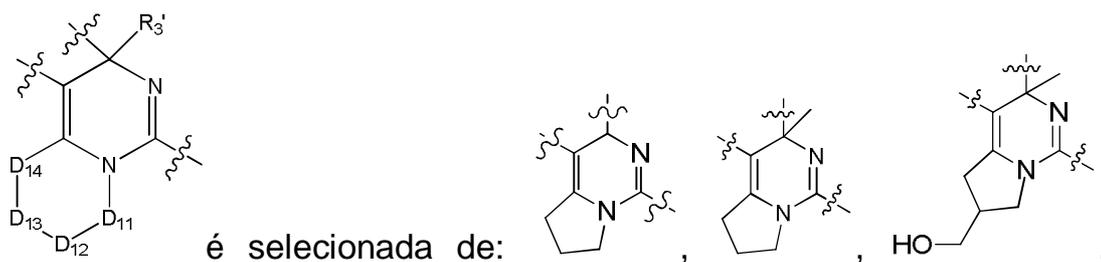
[0011] Em algumas modalidades da invenção, os  $R_{3'}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{d1-d8}$ , e  $R_{31-32}$  descritos acima são separadamente e independentemente sele-

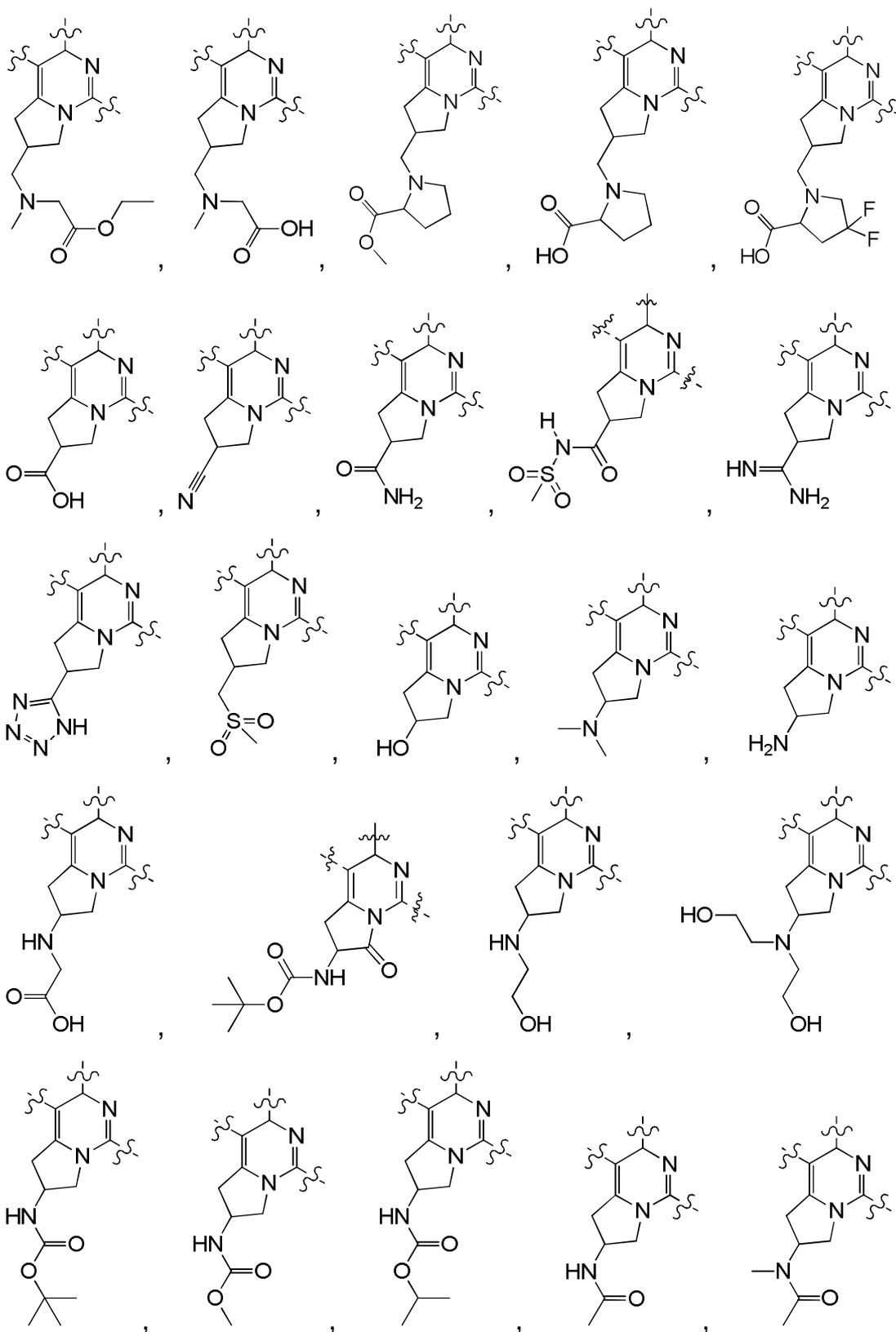


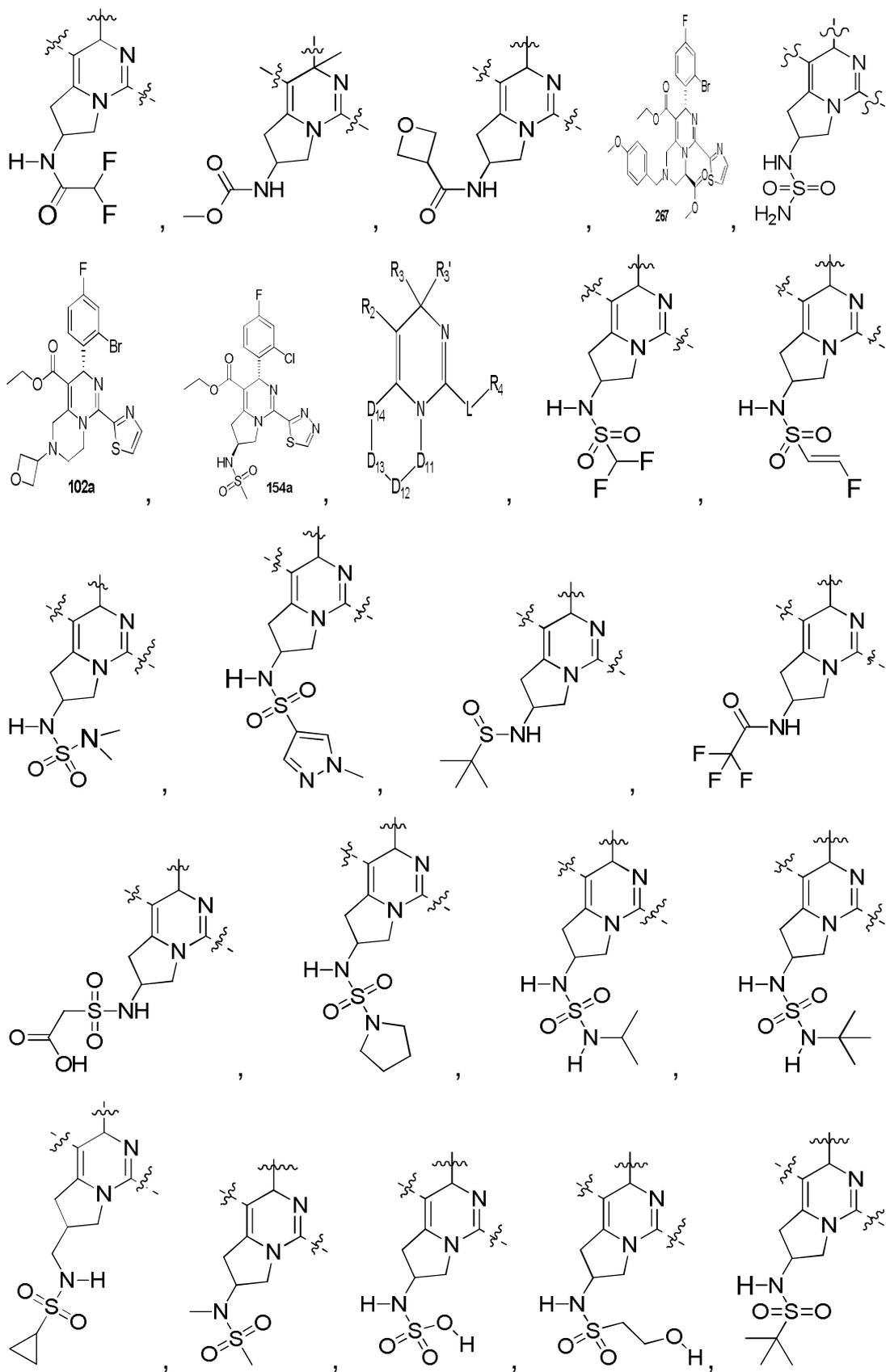


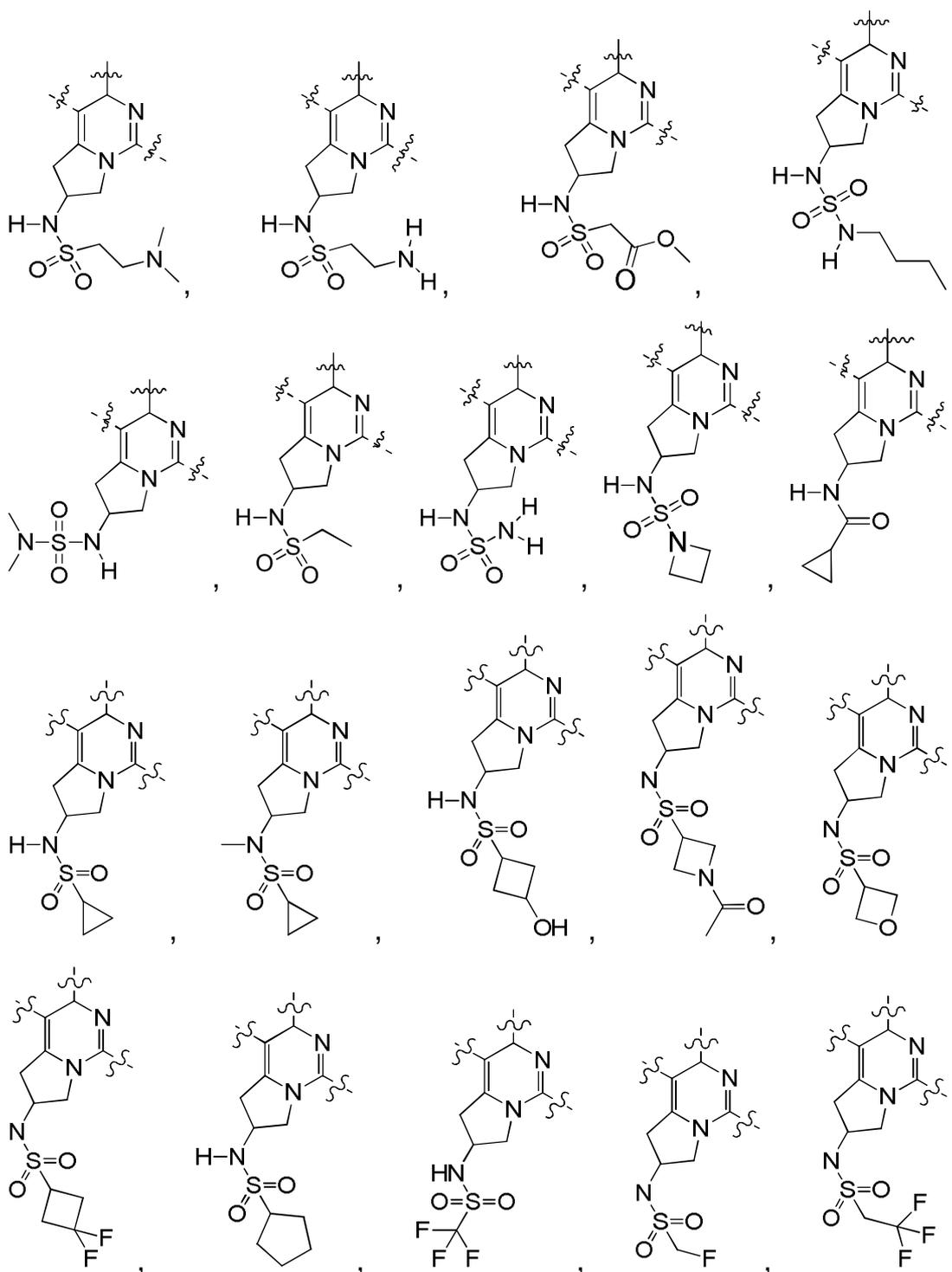


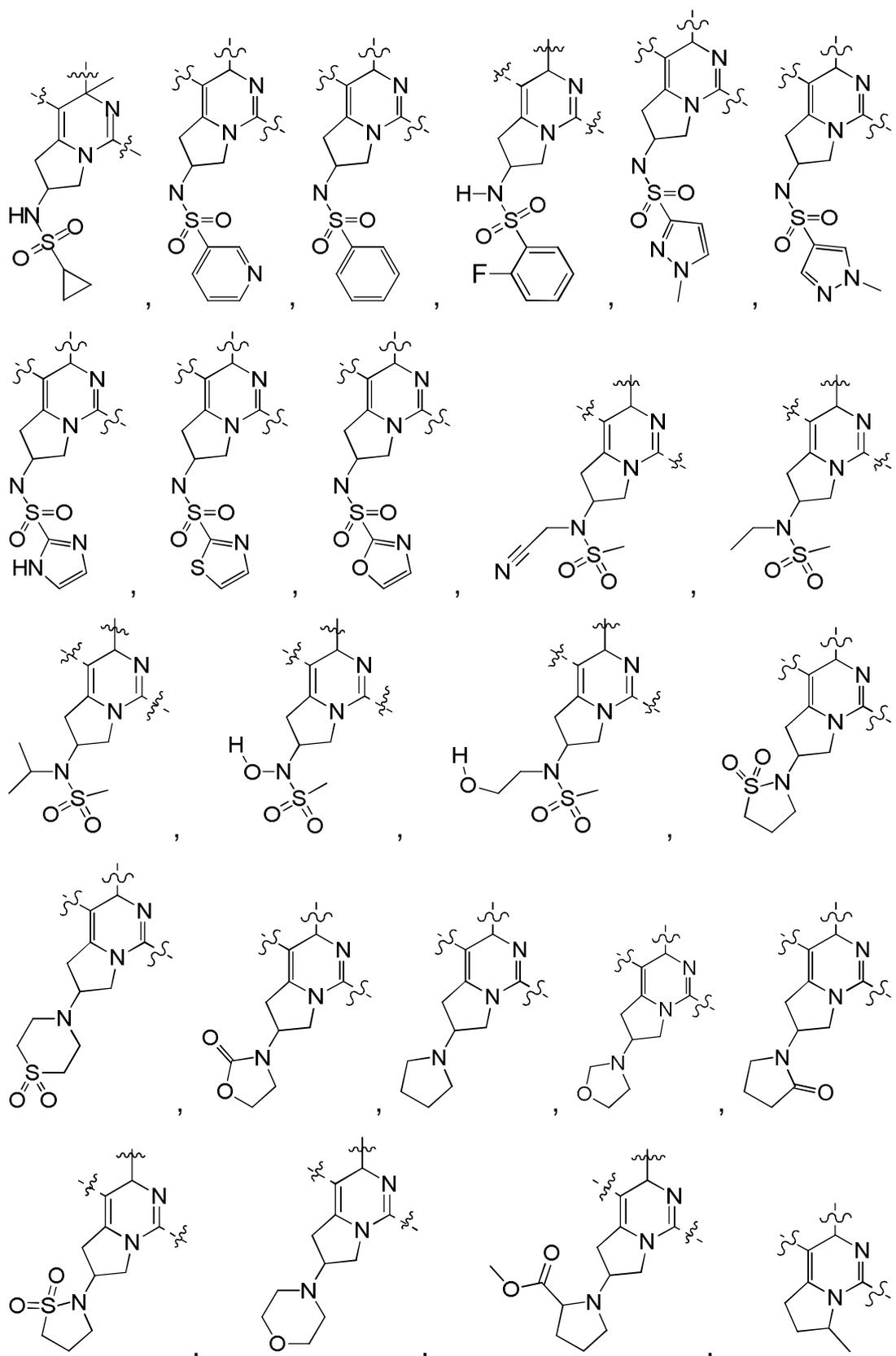
[0012] Em algumas modalidades da invenção, a unidade estrutural

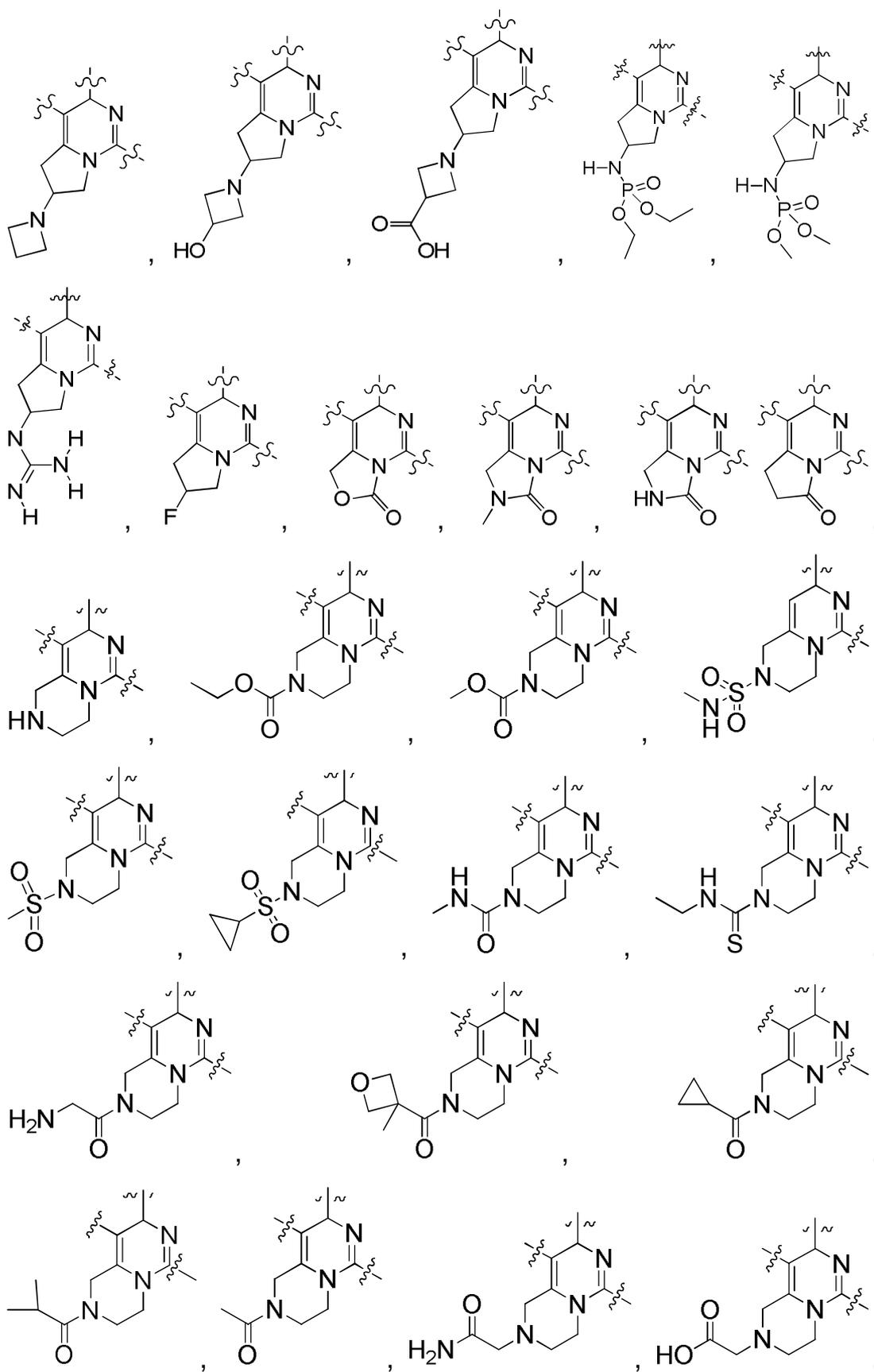


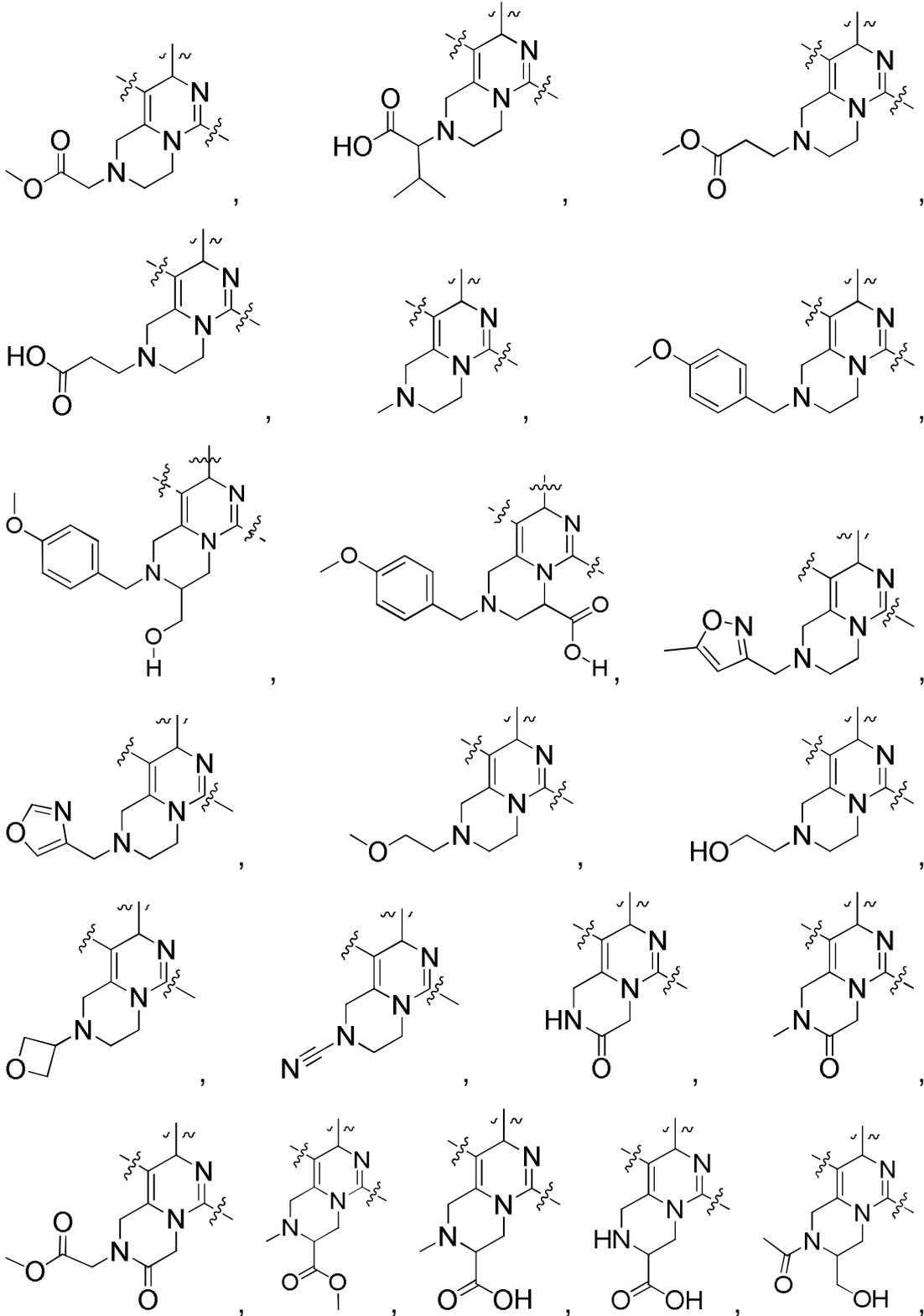


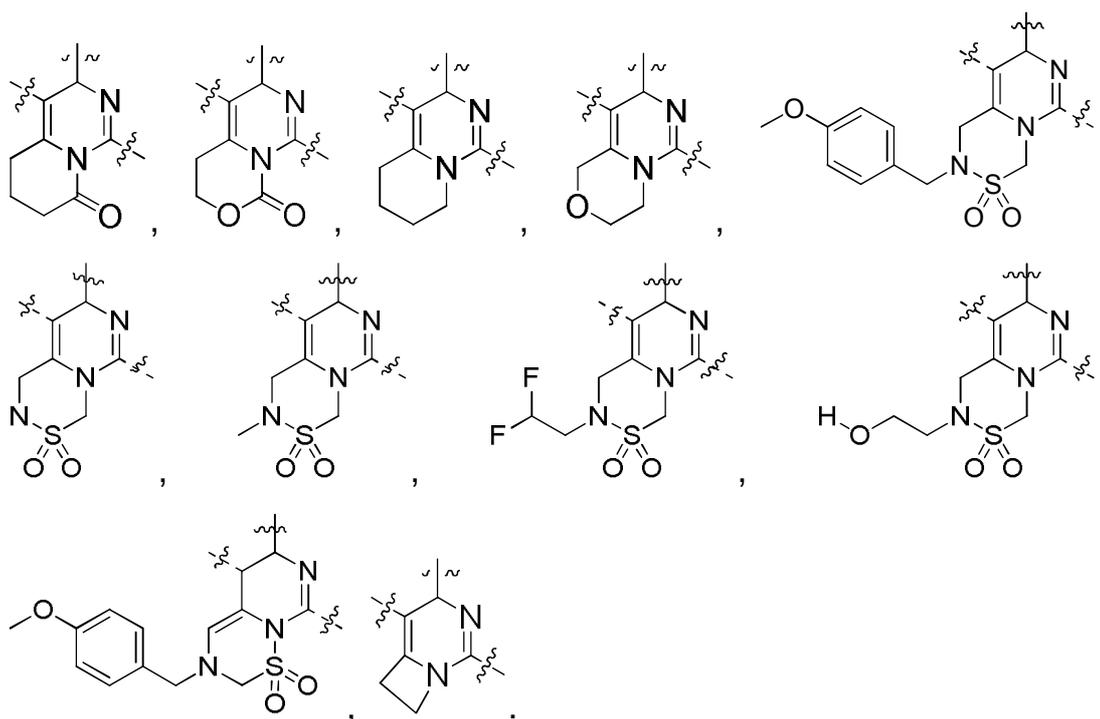




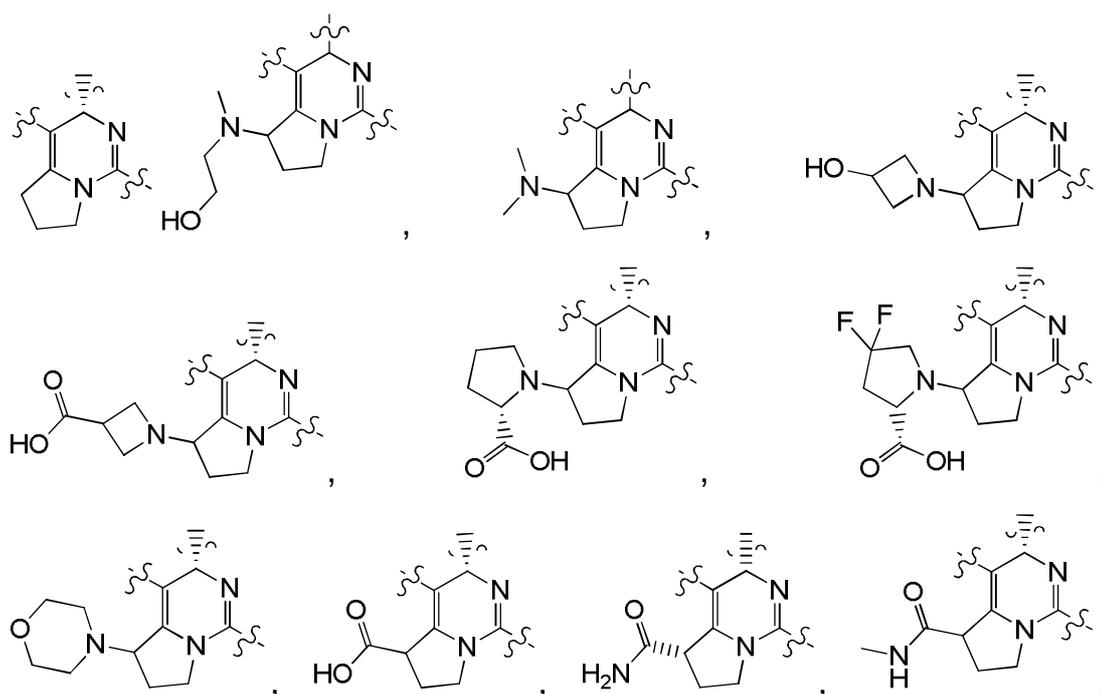
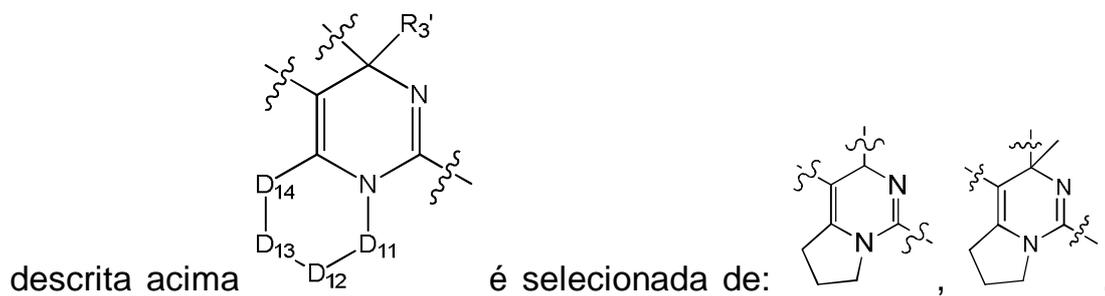


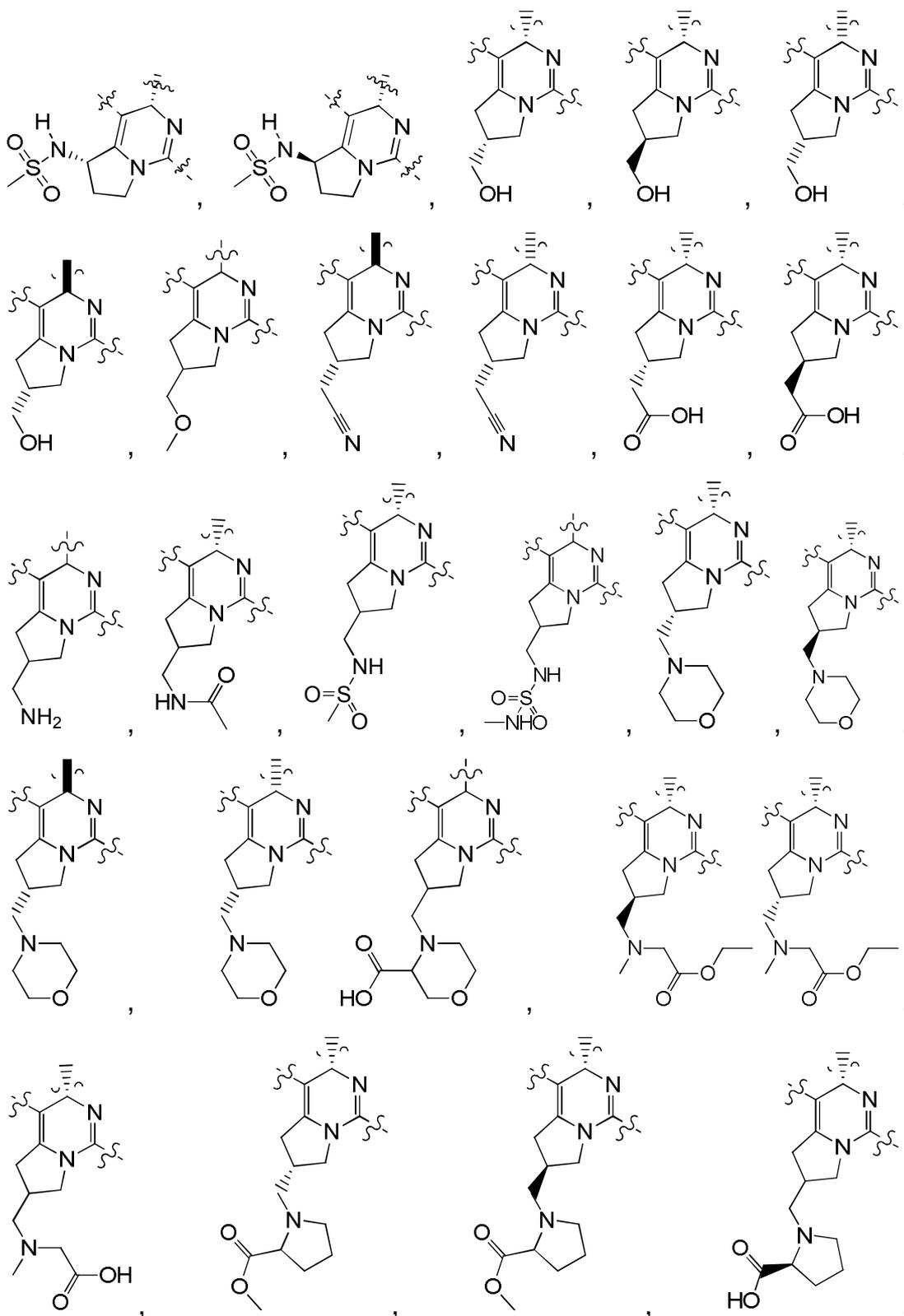


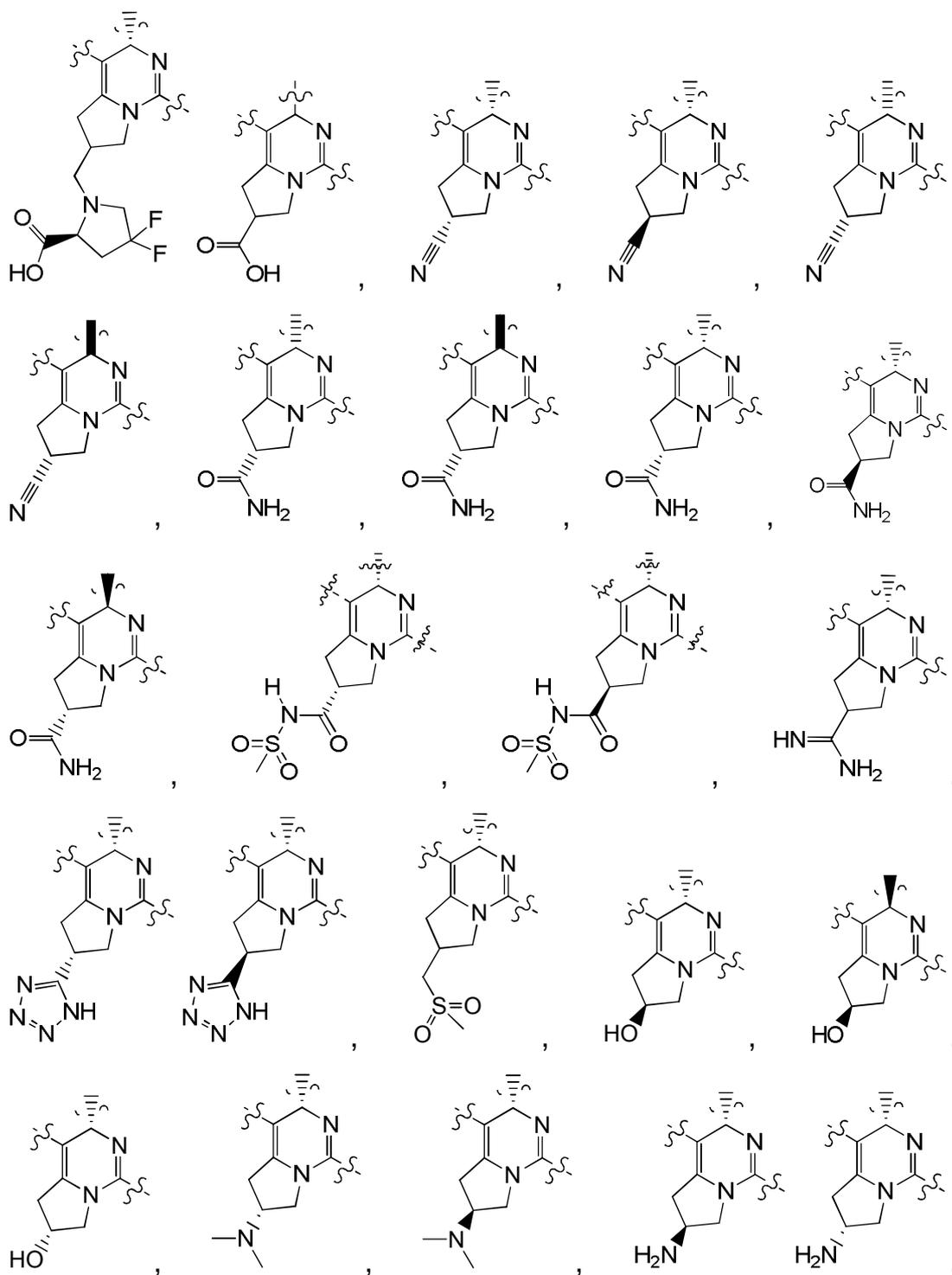


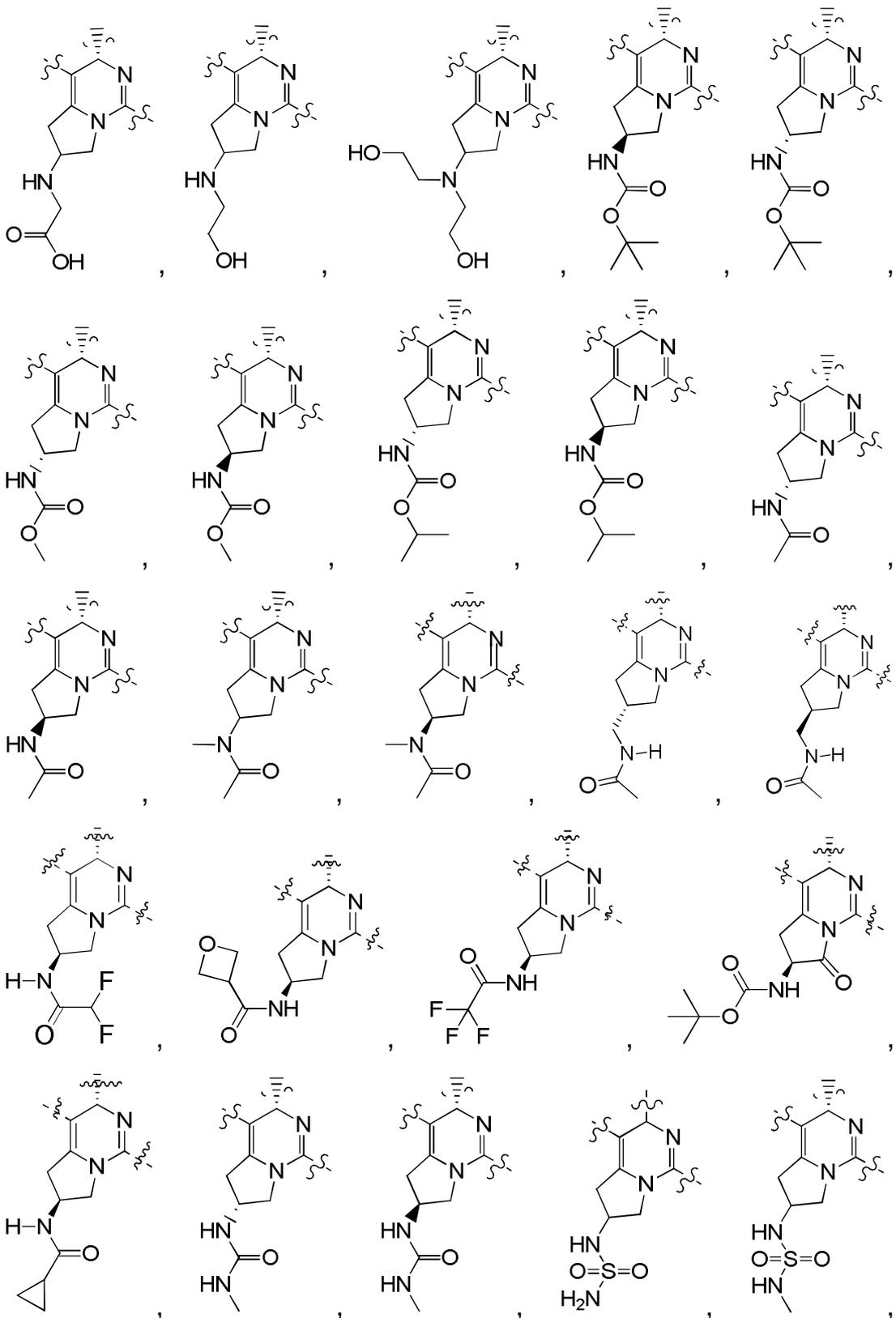


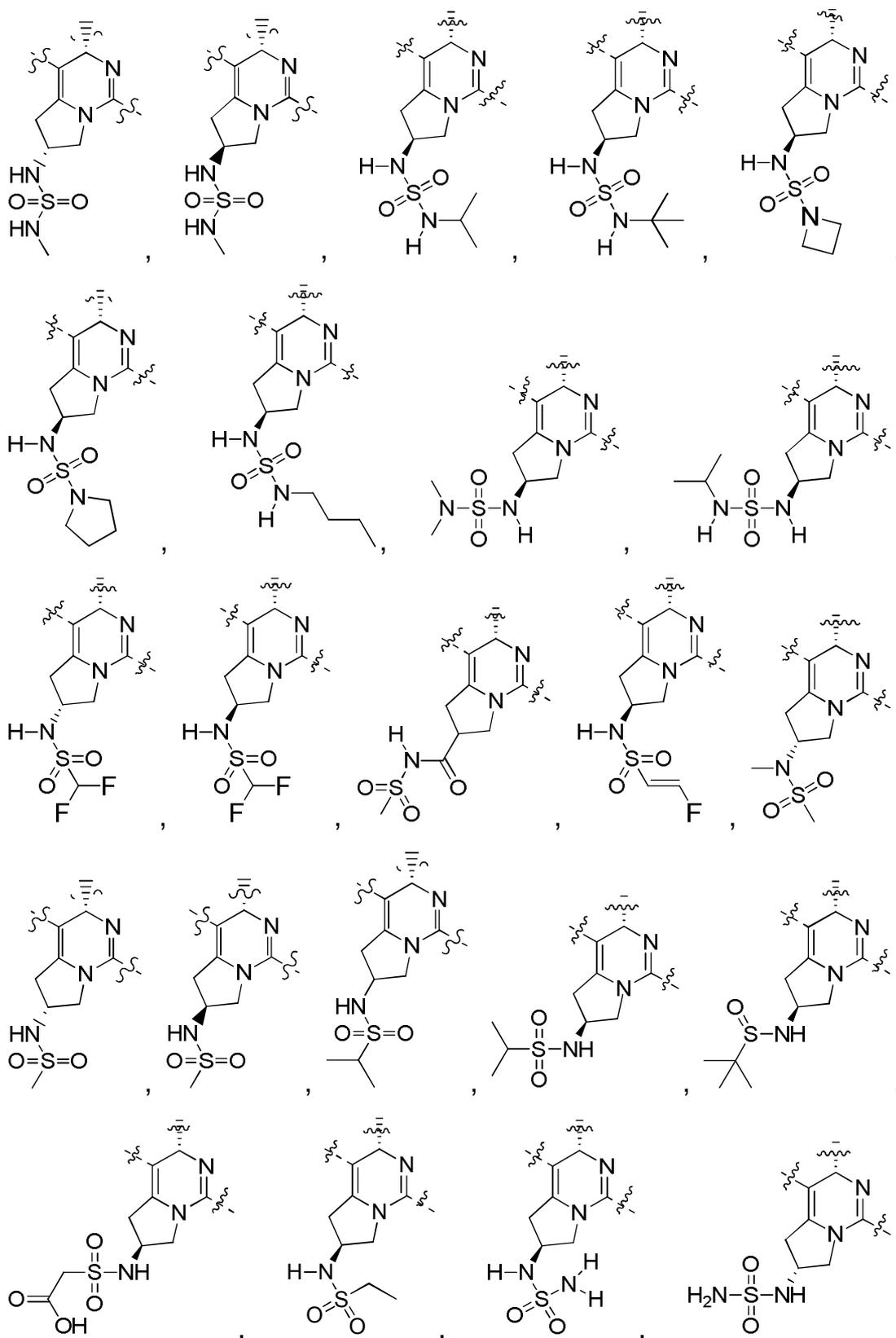
[0013] Em algumas modalidades da invenção, a unidade estrutural

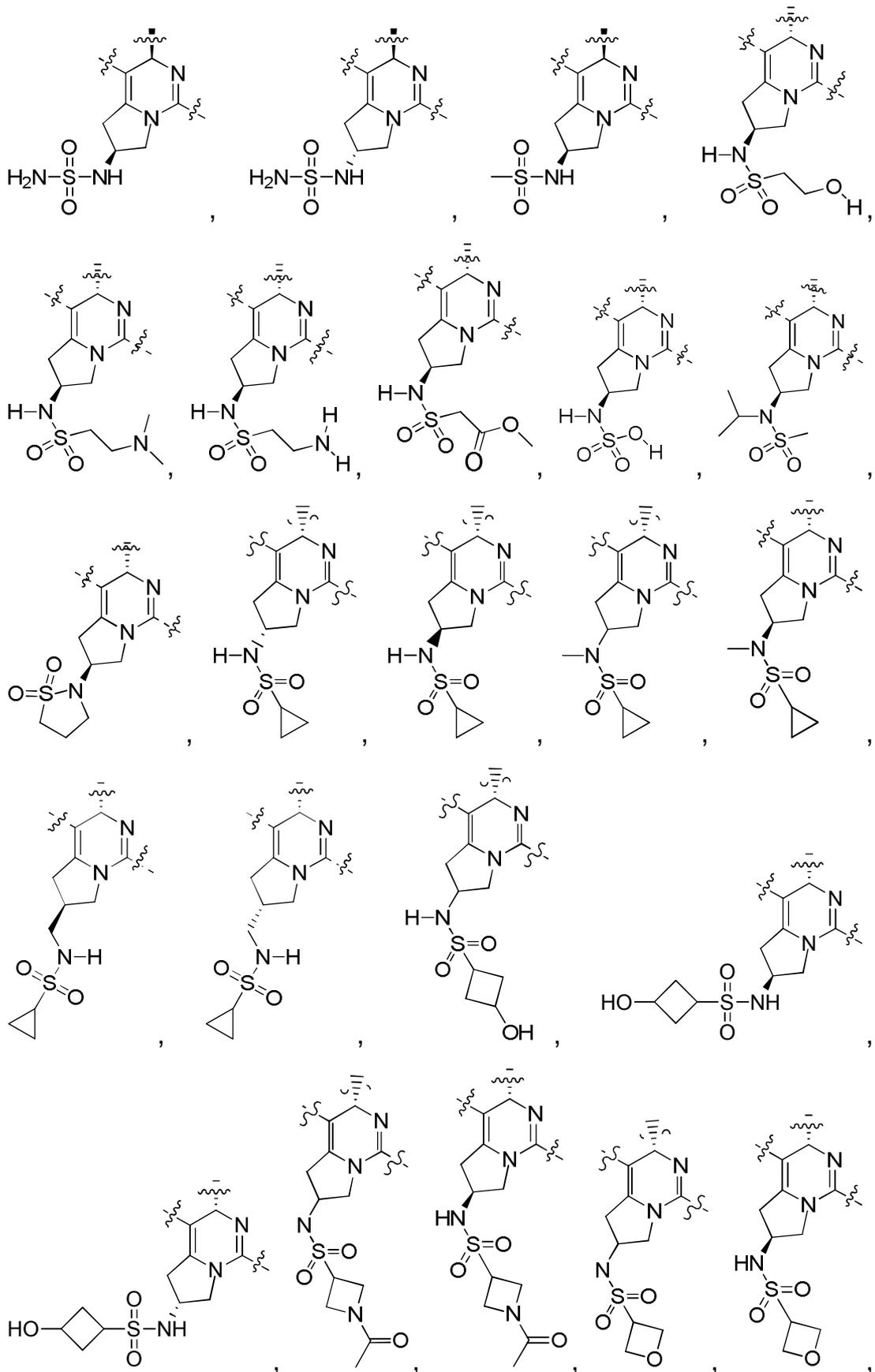


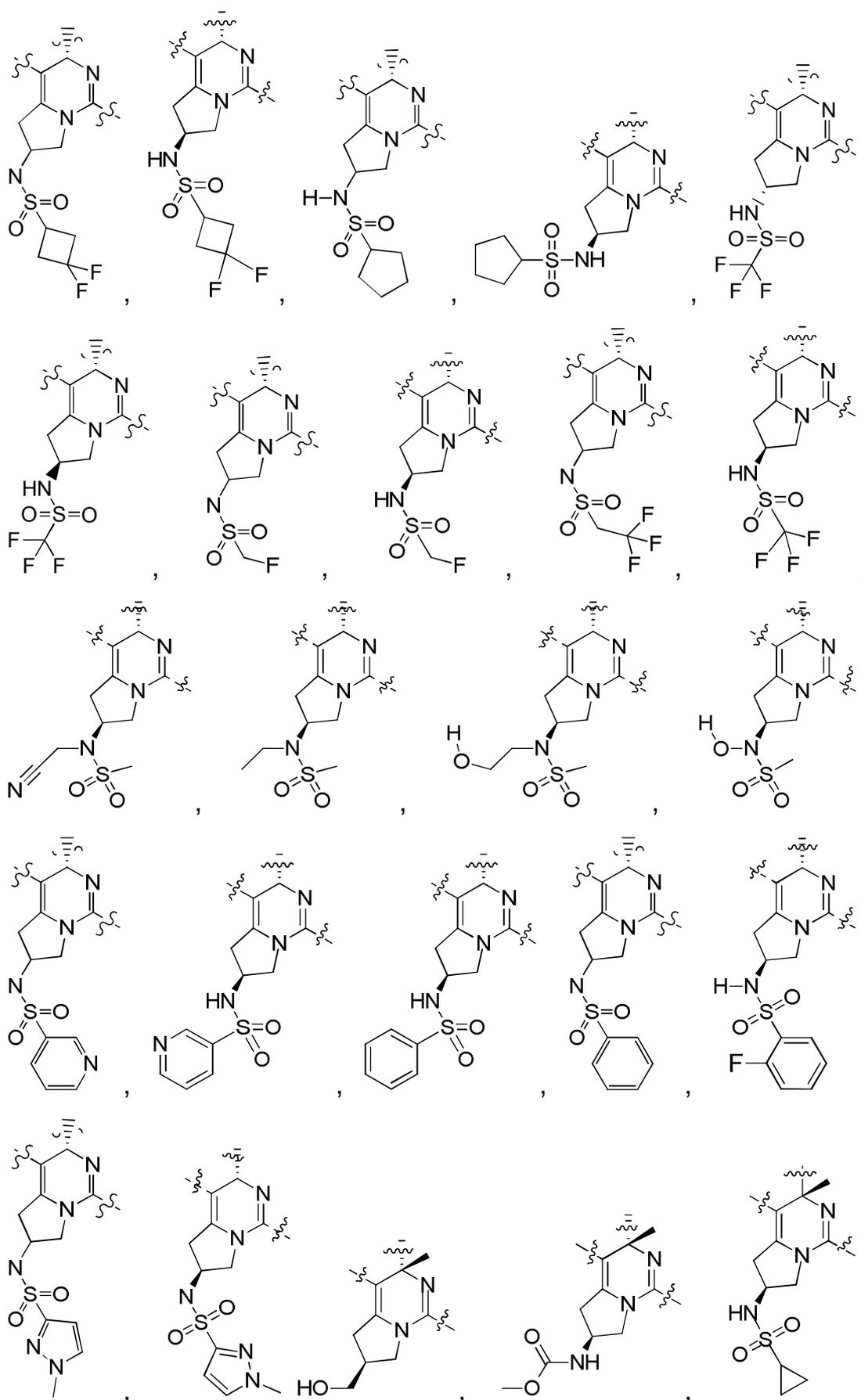


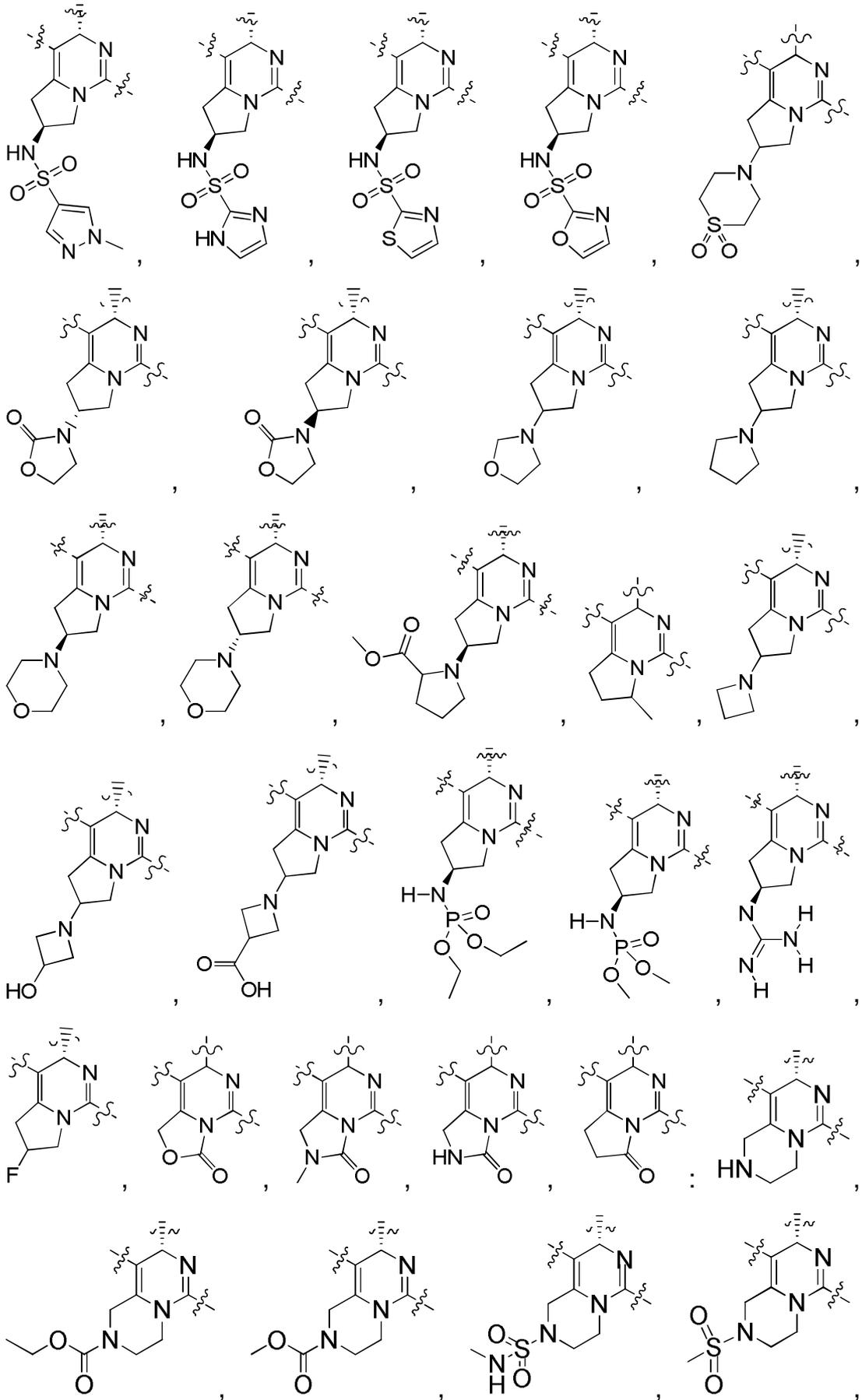


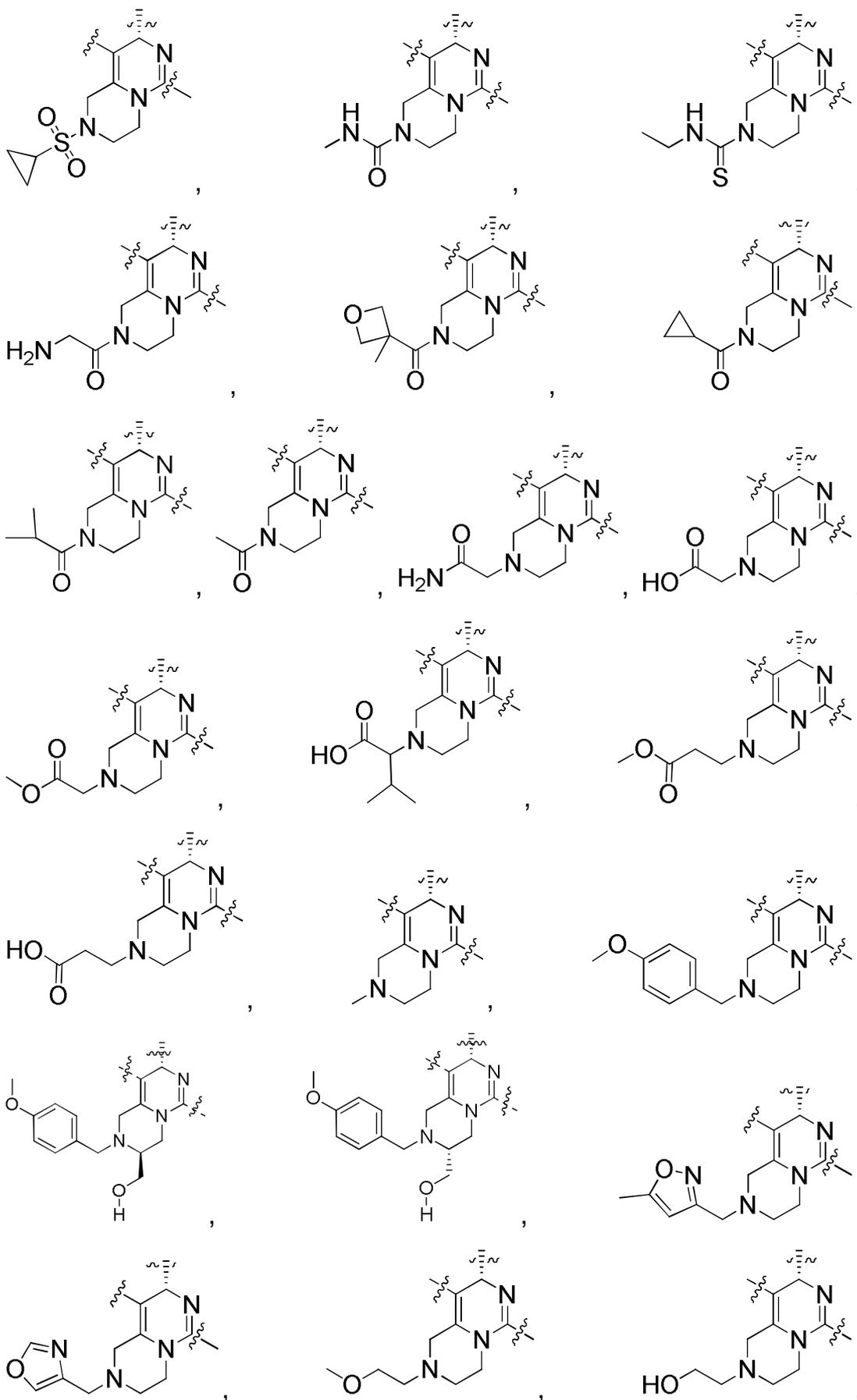


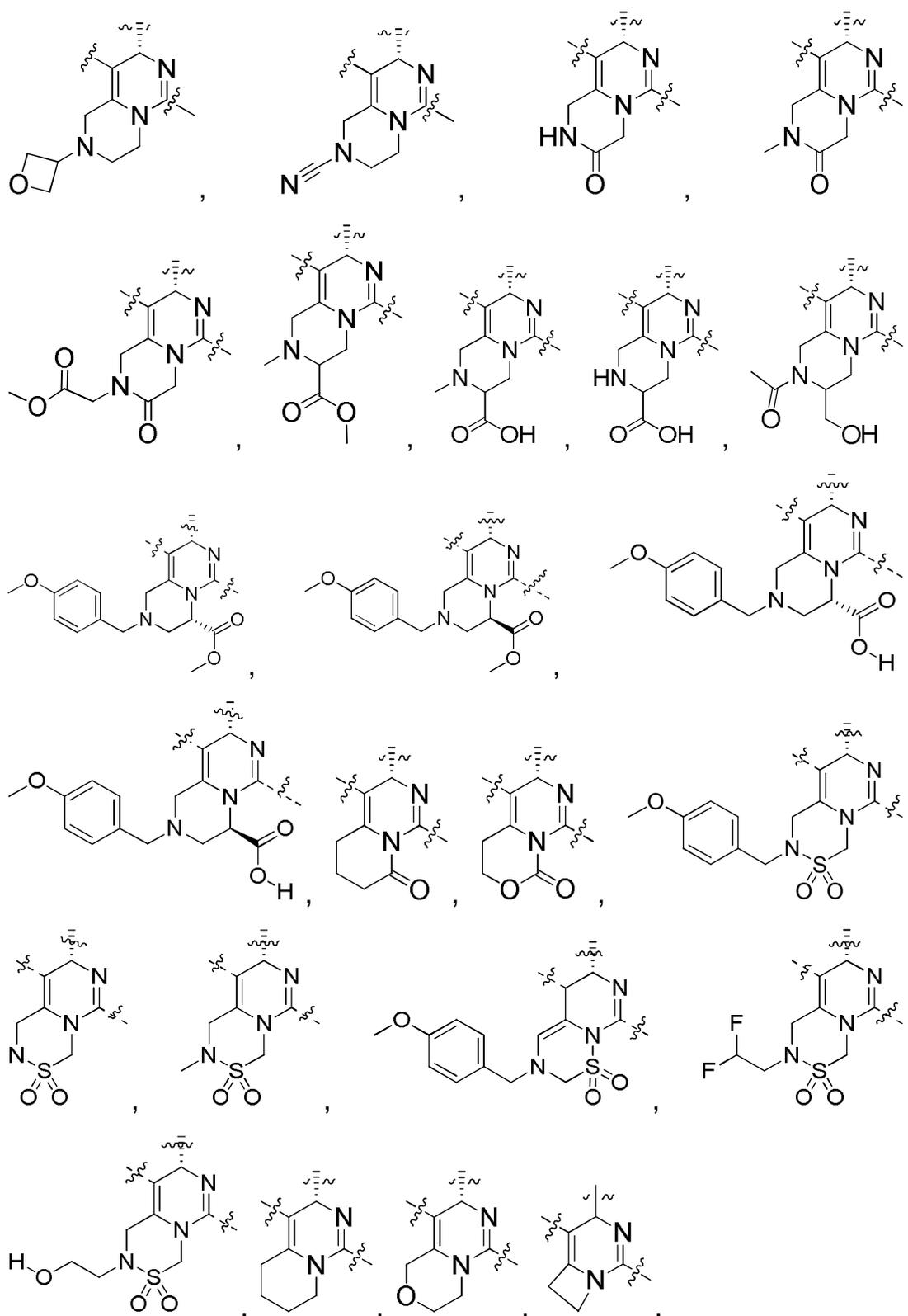










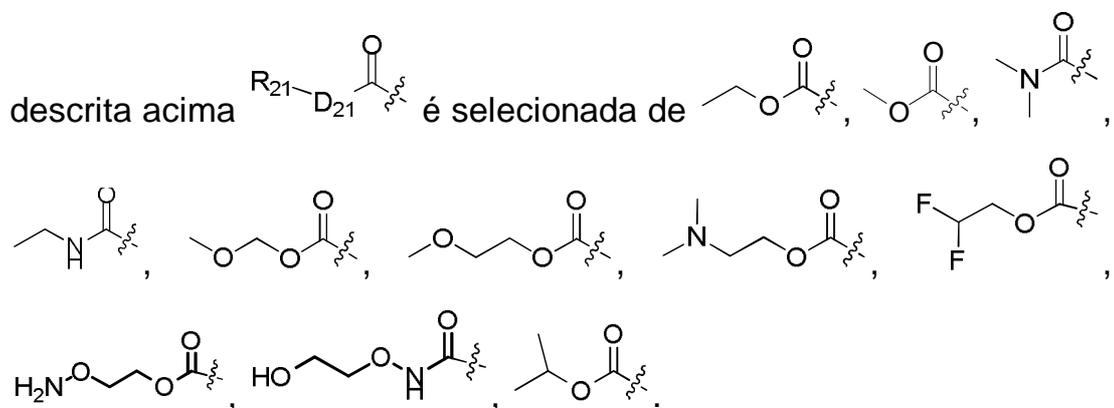


[0014] Em algumas modalidades da invenção, os L e D<sub>21</sub> descritos acima são selecionados de uma única ligação, -O-, -NH-; ou R<sub>21</sub> é selecionado de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquilamino, N,N-di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino, C<sub>1-</sub>

$C_4$  alquilamino- $C_{1-4}$  alquil-, N,N-di( $C_{1-4}$  alquil)amino- $C_{1-4}$  alquil-,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  alcóxi- $C_{1-4}$  alquil-, halo $C_{1-4}$  alquil-, dialo $C_{1-4}$  alquil-, aminoóxi  $C_{1-4}$  alquil-,  $C_{1-4}$  alquilóxi- substituído por hidroxila,  $C_{1-3}$  alquilamino- substituído por hidroxila.

[0015] Em algumas modalidades da invenção, o  $R_{21}$  descrito acima é selecionado de metila, etila, n-propila, isopropila, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metilaminoetila, etilaminoetila, propilaminoetila, dimetilaminoetila, dietilaminometila, dimetilaminometila, dietilaminoetila, metoximetila, metoxietila, metoxipropila, etoximetila, propoximetila, etoxietila, propoxipropila, fluorometila, fluoroetila, fluoropropila, difluorometila, difluoroetila, difluoropropila, aminooximetila, amino-oxietila, aminooxipropila, hidroximetilóxi, hidroxietilóxi, hidroxipropóxi.

[0016] Em algumas modalidades da invenção, a unidade estrutural

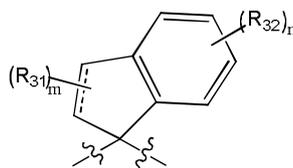


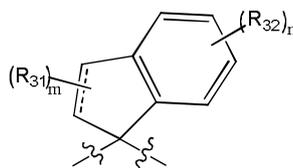
[0017] Em algumas modalidades da invenção, a unidade estrutural descrita acima  $R_{21}-D_{21}$  é selecionada de

The image shows one chemical structure representing an ethyl sulfide group, with a wavy line indicating a point of attachment to the rest of the molecule.

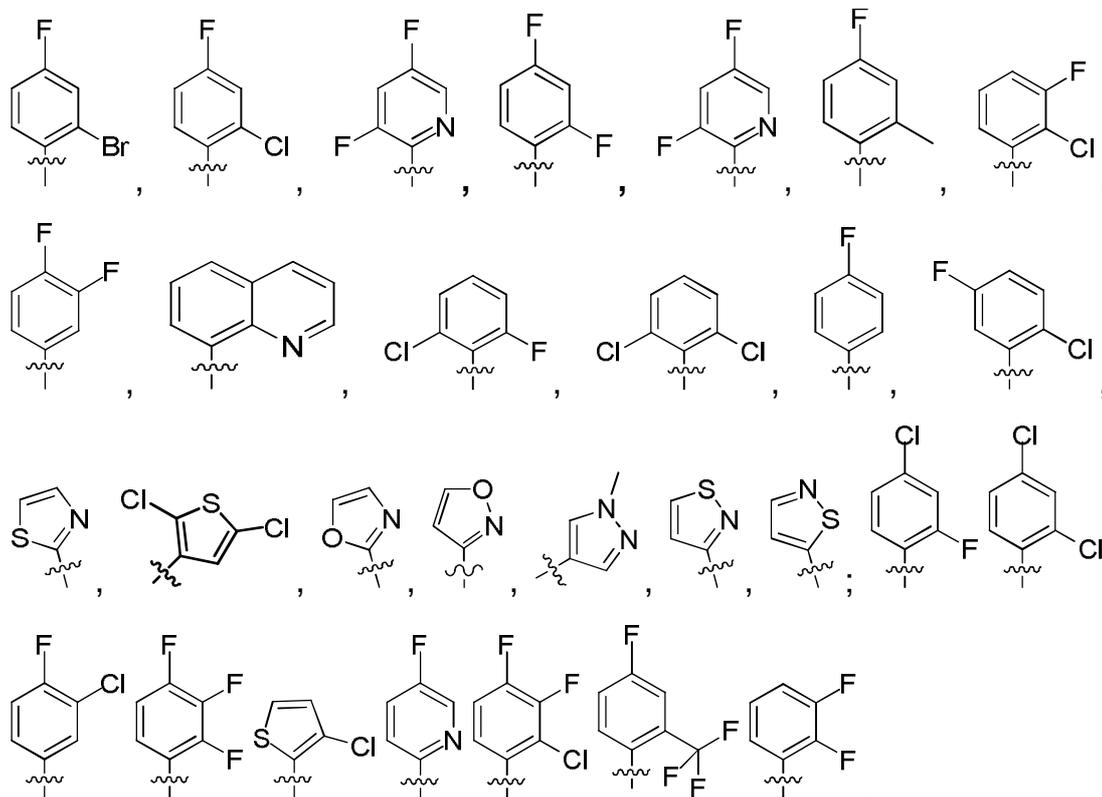
[0018] Em algumas modalidades da invenção, o  $R_3$  ou  $R_4$  descrito acima é separadamente e independentemente selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3  $R_{001}$ : fenila, piridila, quinolinila, isoquinolinila, tiazolila, tienila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazol, furila, pirrolila, pirrolidinila, 1, 3-dioxolanila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, imidazolila, 1,2,3-azolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, piperidila, 1,4-dioxanila, morfolinila,

piperazinila, piperidila, pirimidinila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, 1,3,5-triazinila, indenila, naftila, benzofuranila, benzotienila, indolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzopentila, ciclopropila;

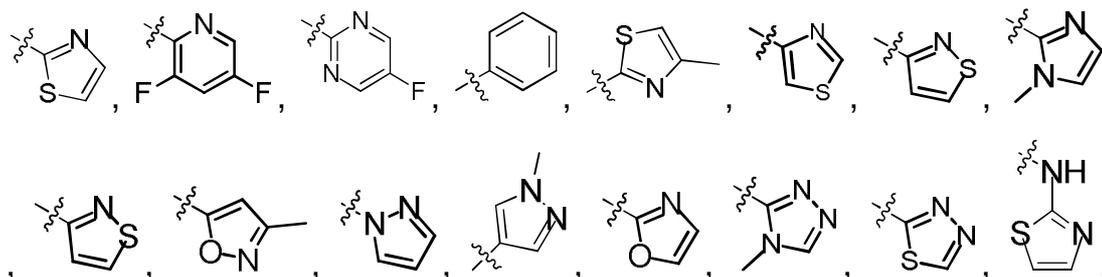


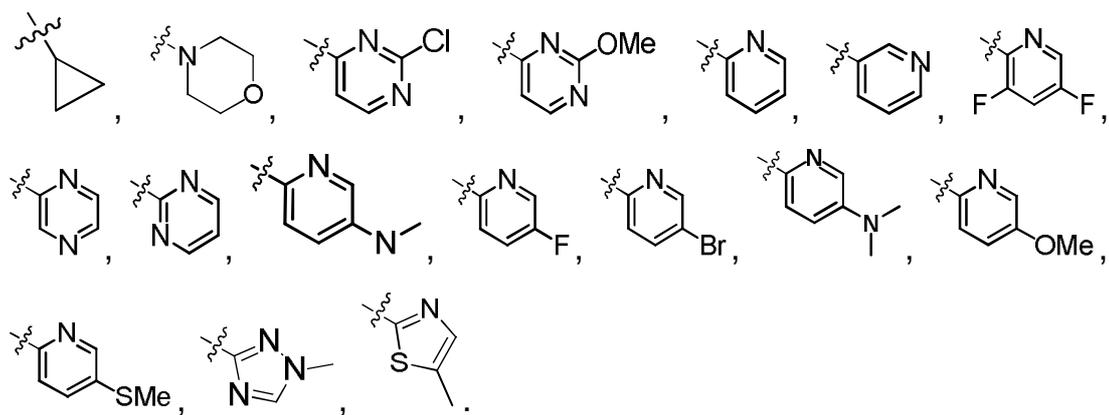
ou a unidade estrutural  é selecionada de benzopentila, indenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R<sub>001</sub>; R<sub>001</sub> é como definido acima.

[0019] Em algumas modalidades da invenção, R<sub>3</sub> é selecionado de

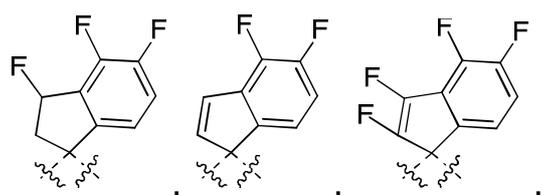
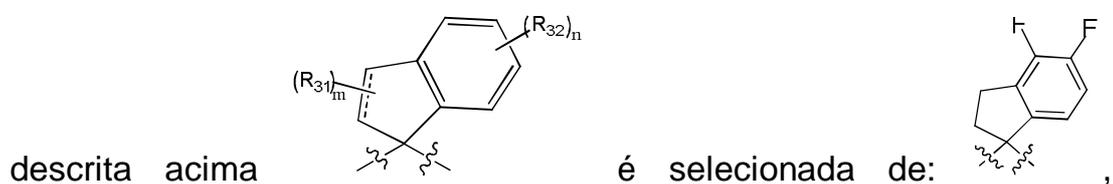


[0020] Em algumas modalidades da invenção, R<sub>4</sub> é selecionado de

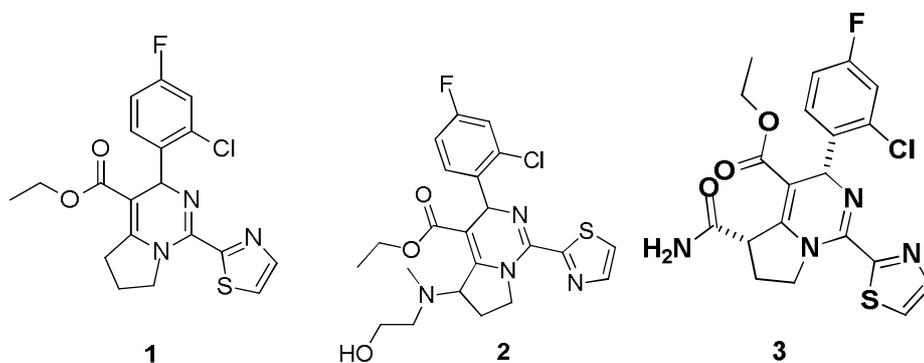




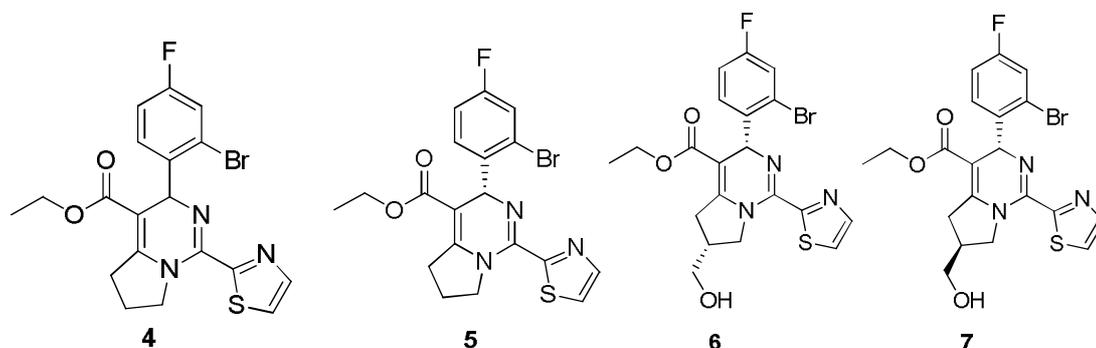
[0021] Em algumas modalidades da invenção, a unidade estrutural

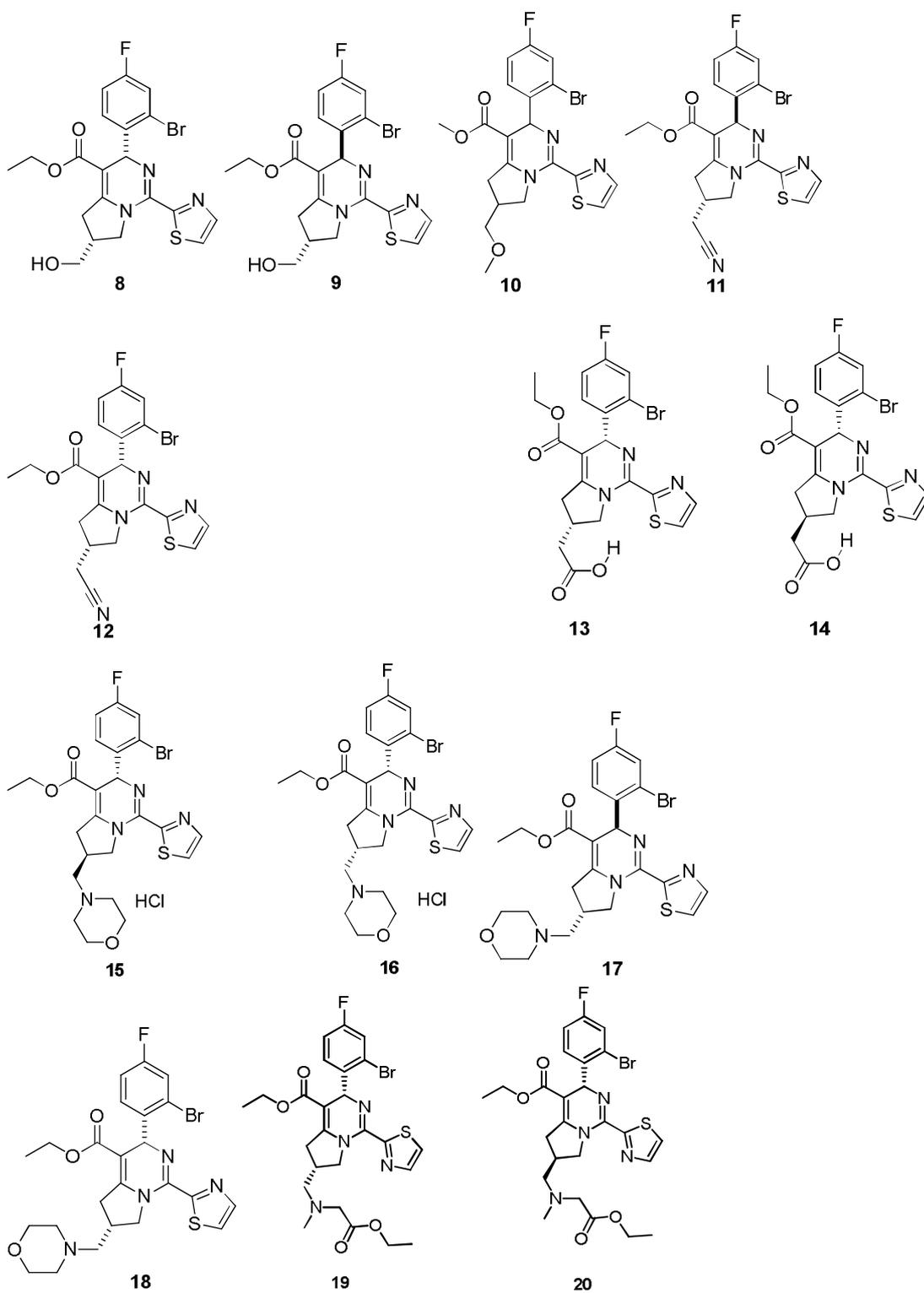


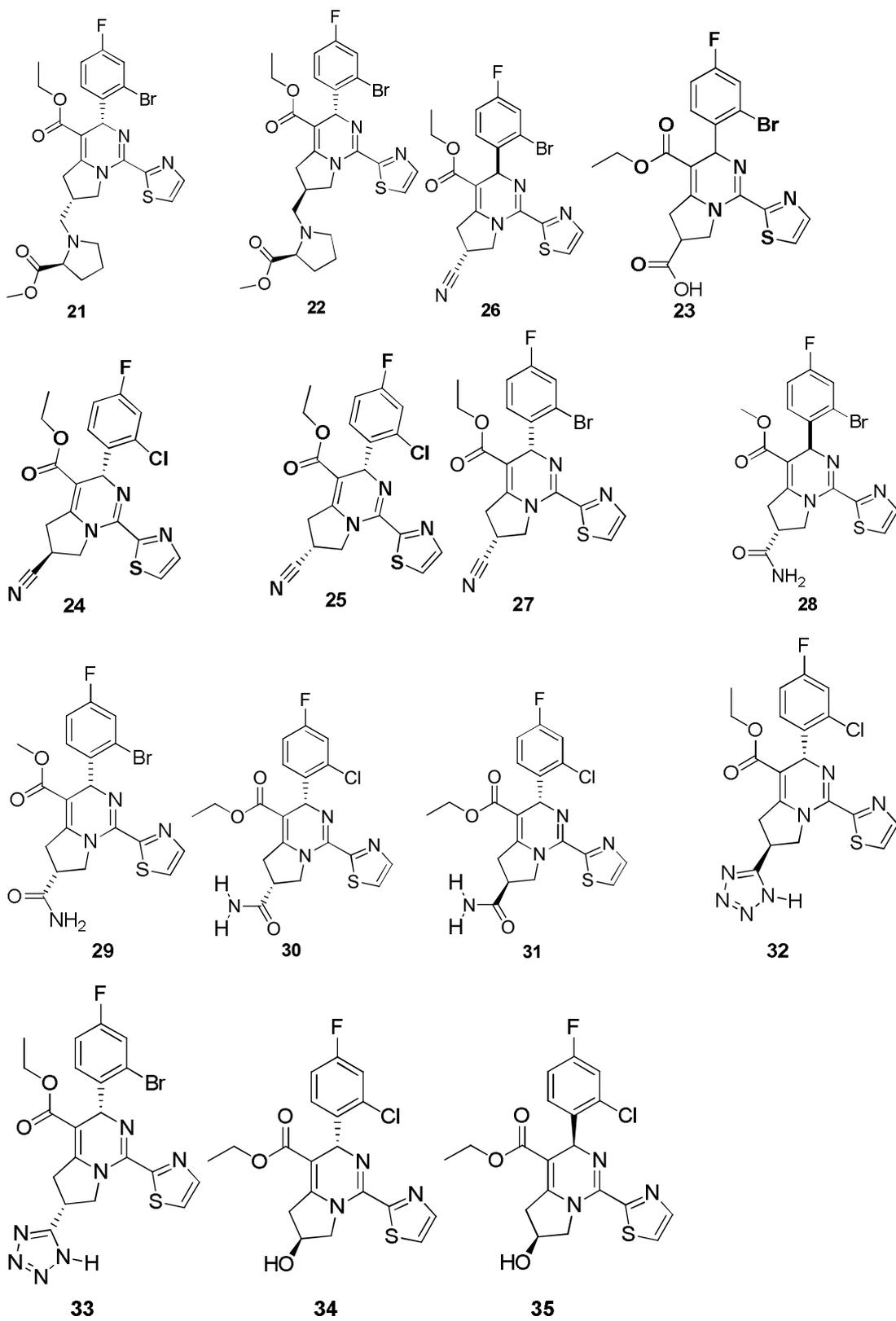
[0022] Particularmente, o composto da invenção é selecionado de:

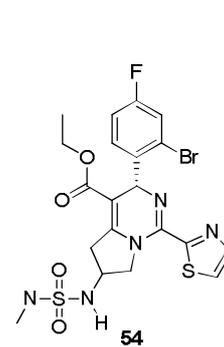
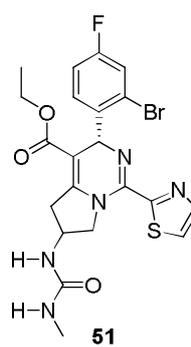
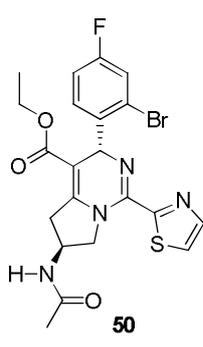
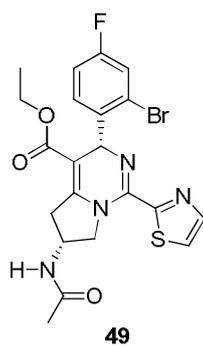
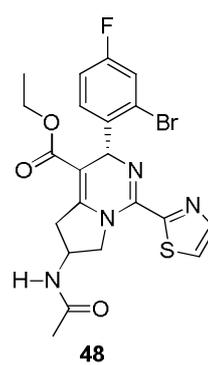
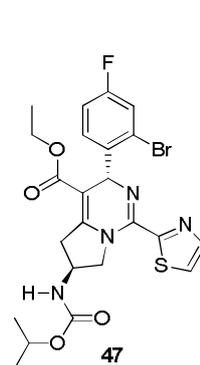
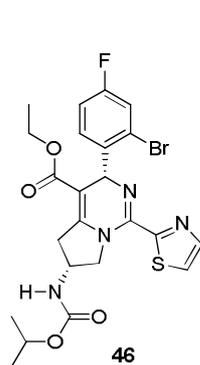
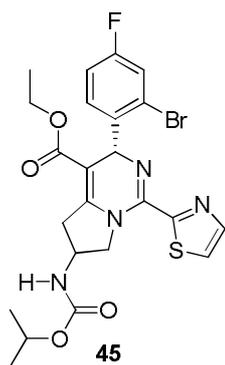
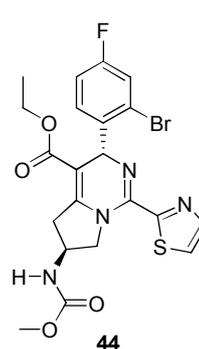
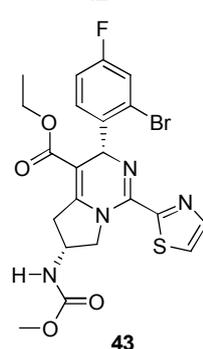
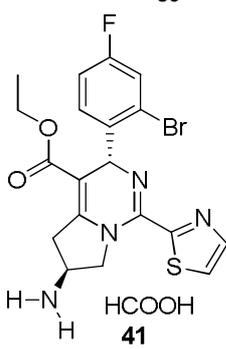
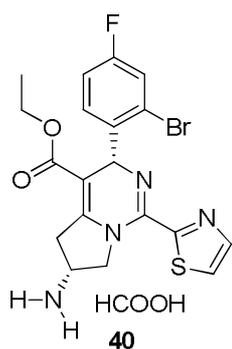
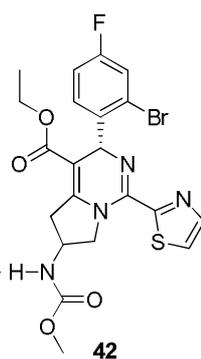
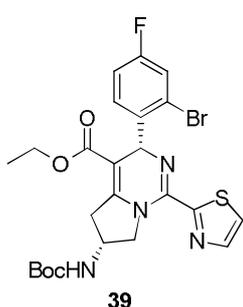
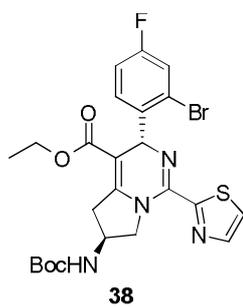
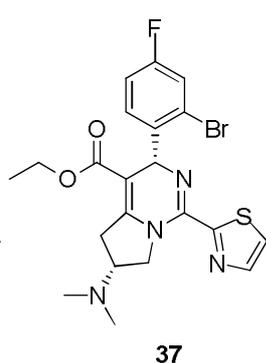
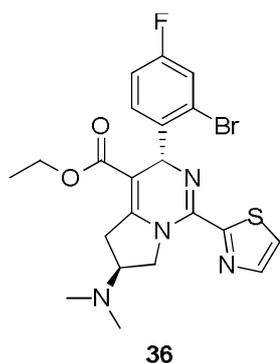


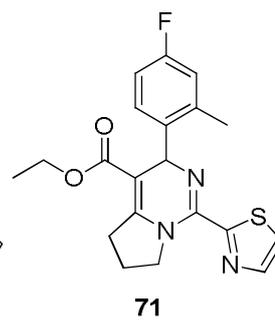
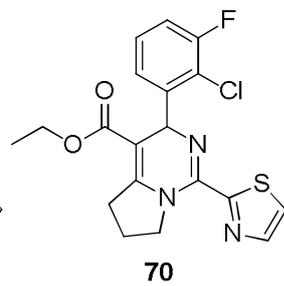
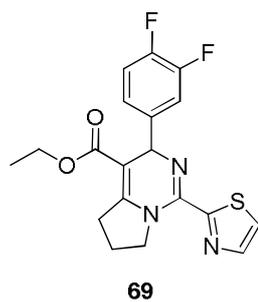
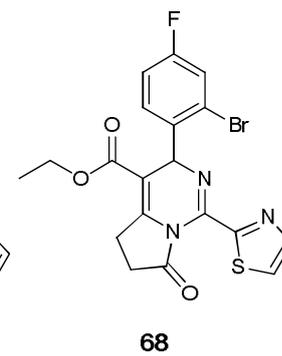
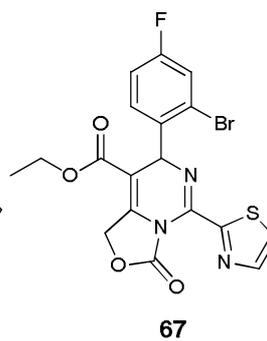
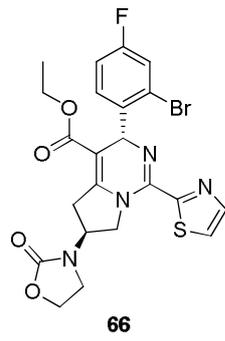
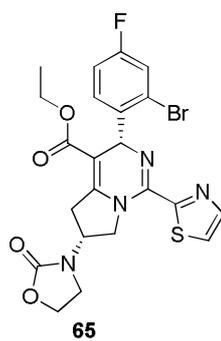
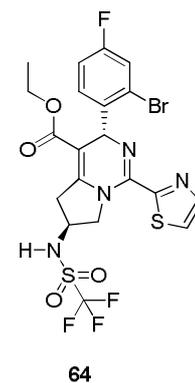
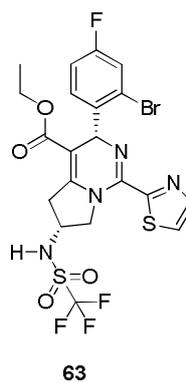
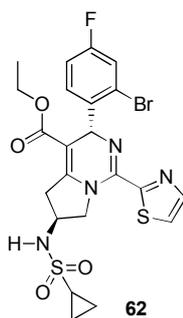
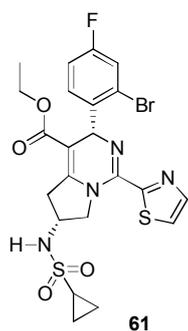
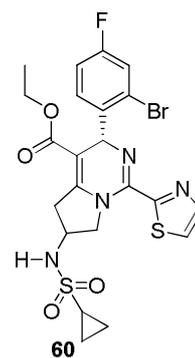
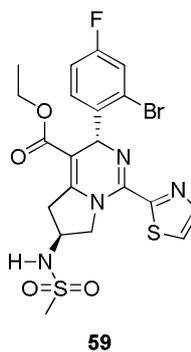
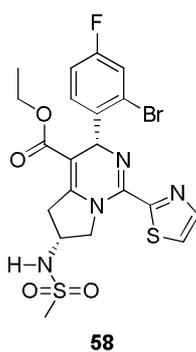
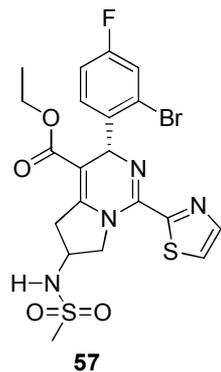
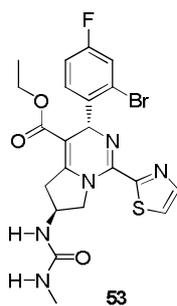
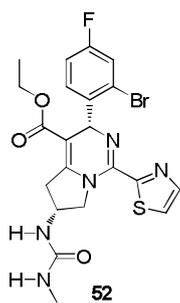
[0023]

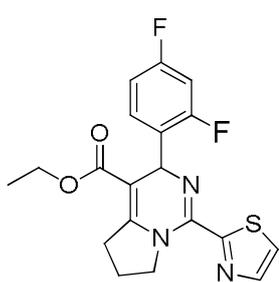




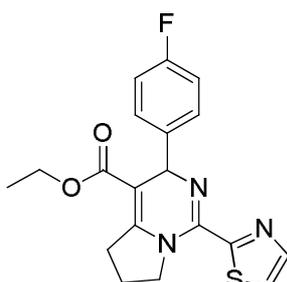




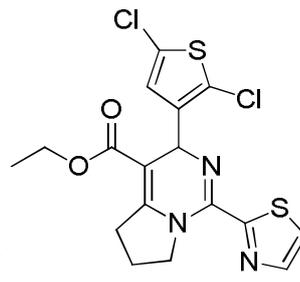




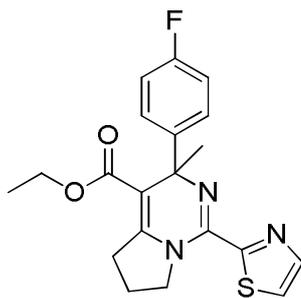
72



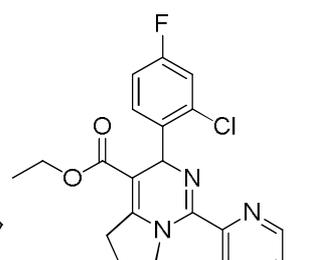
73



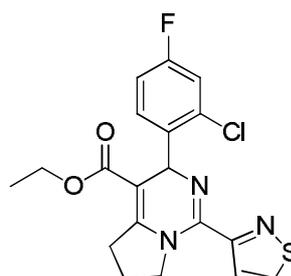
74



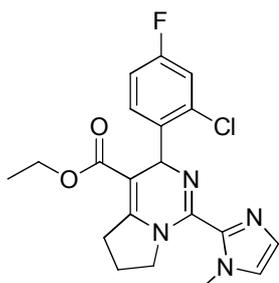
75



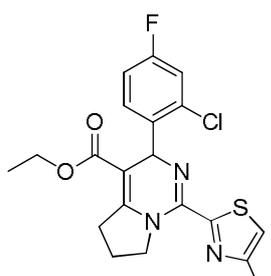
76



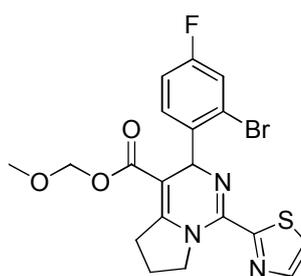
77



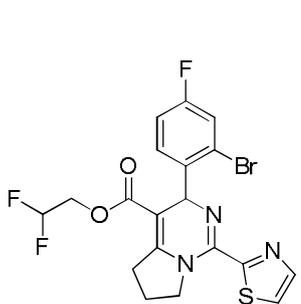
78



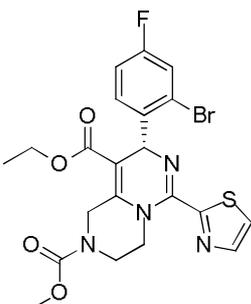
79



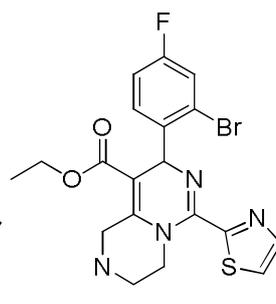
80



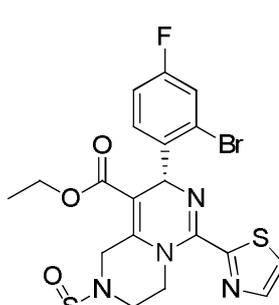
81



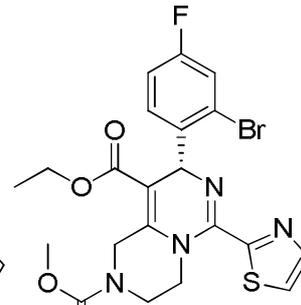
82



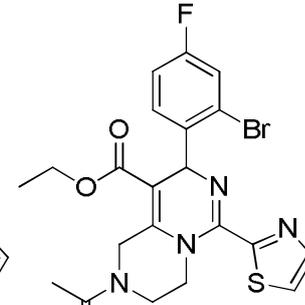
83



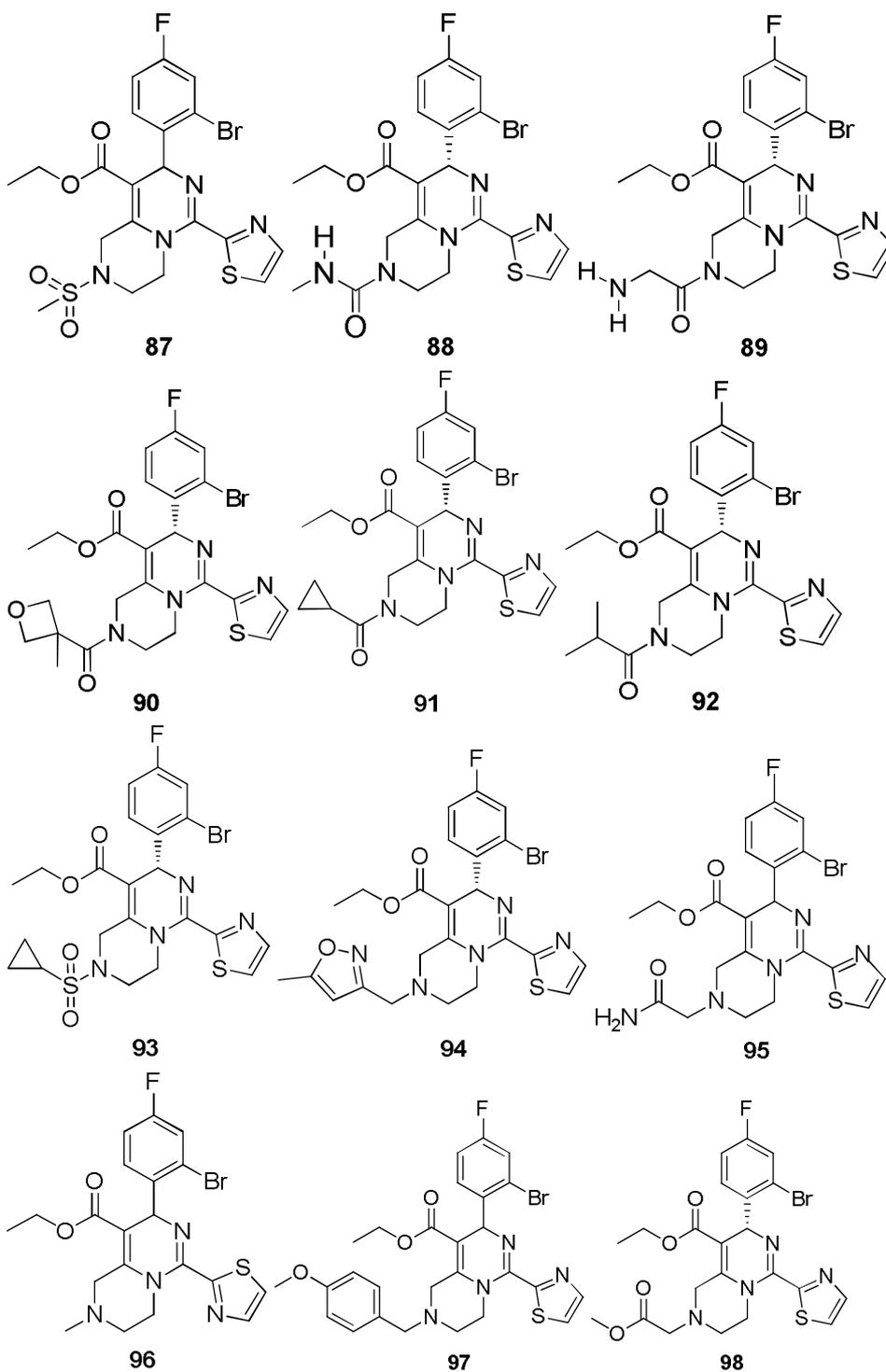
84

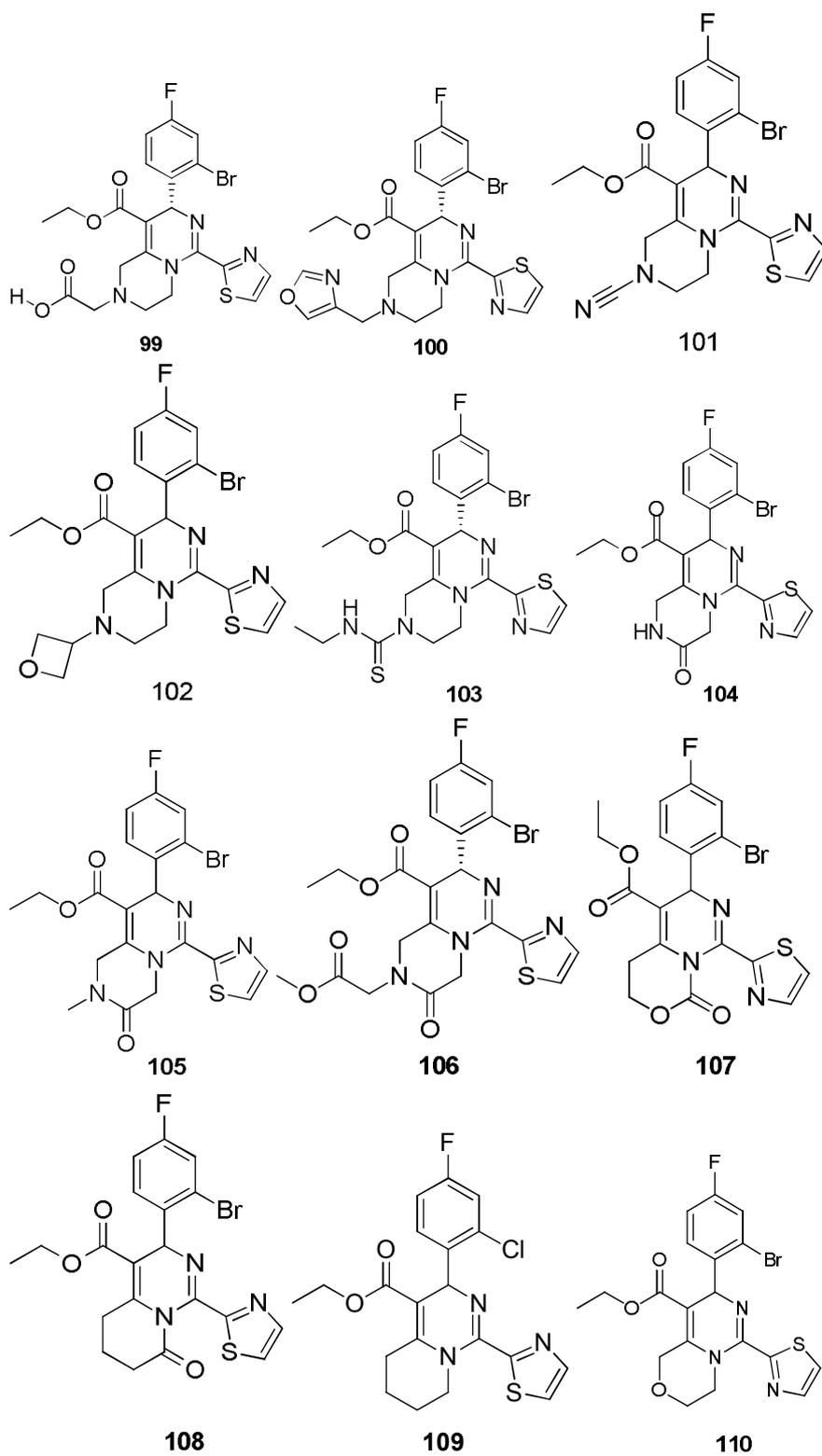


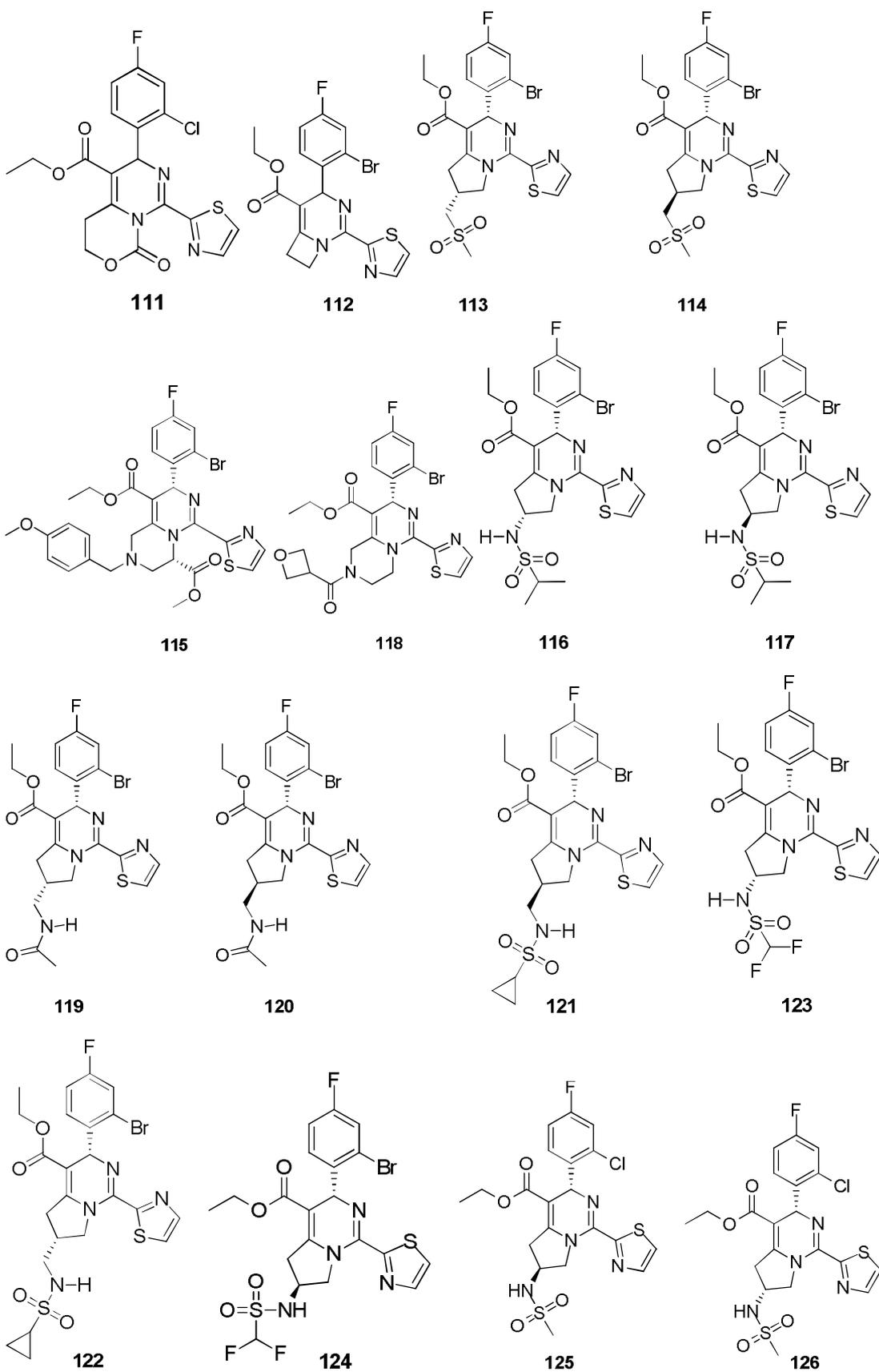
85

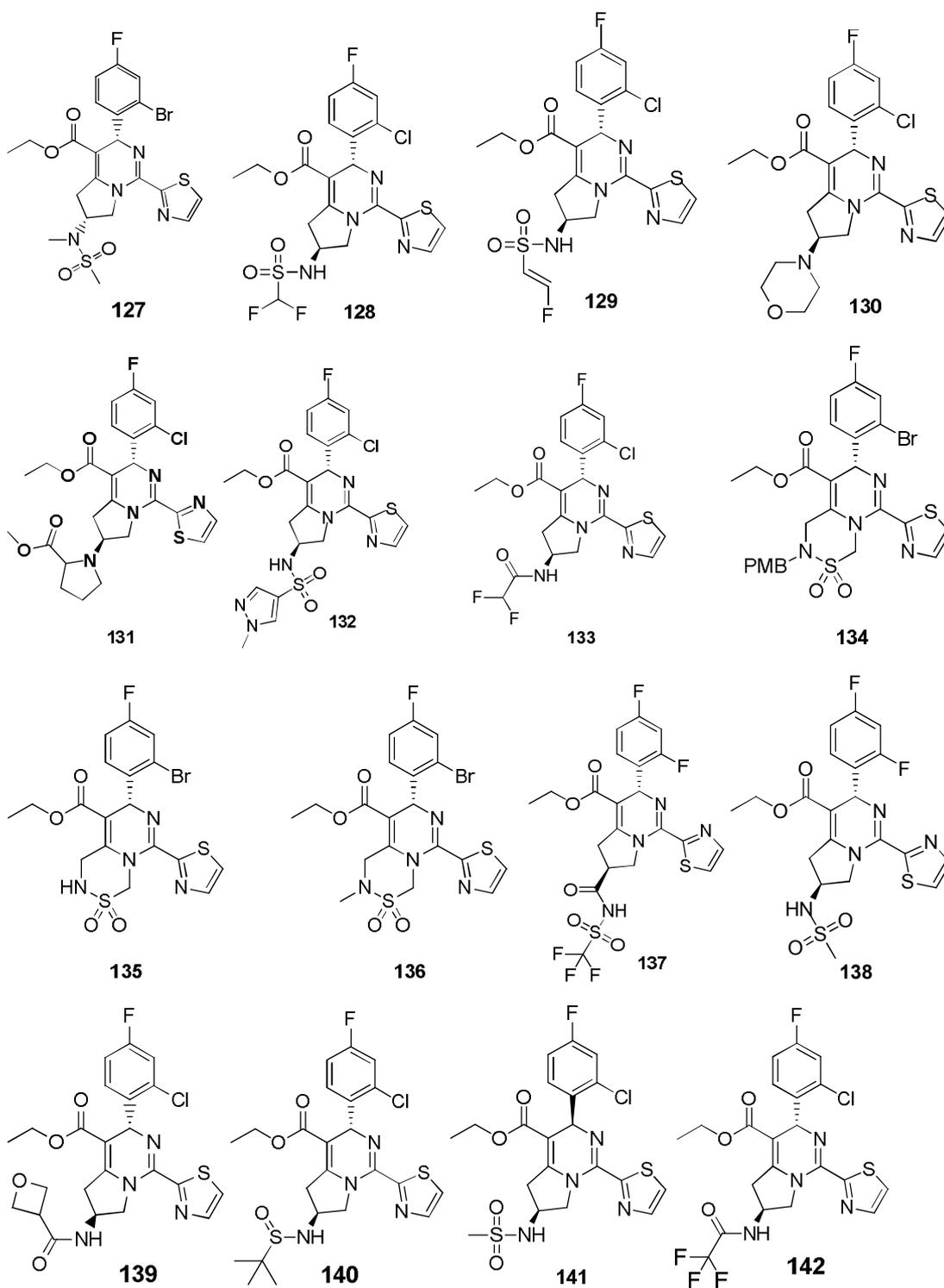


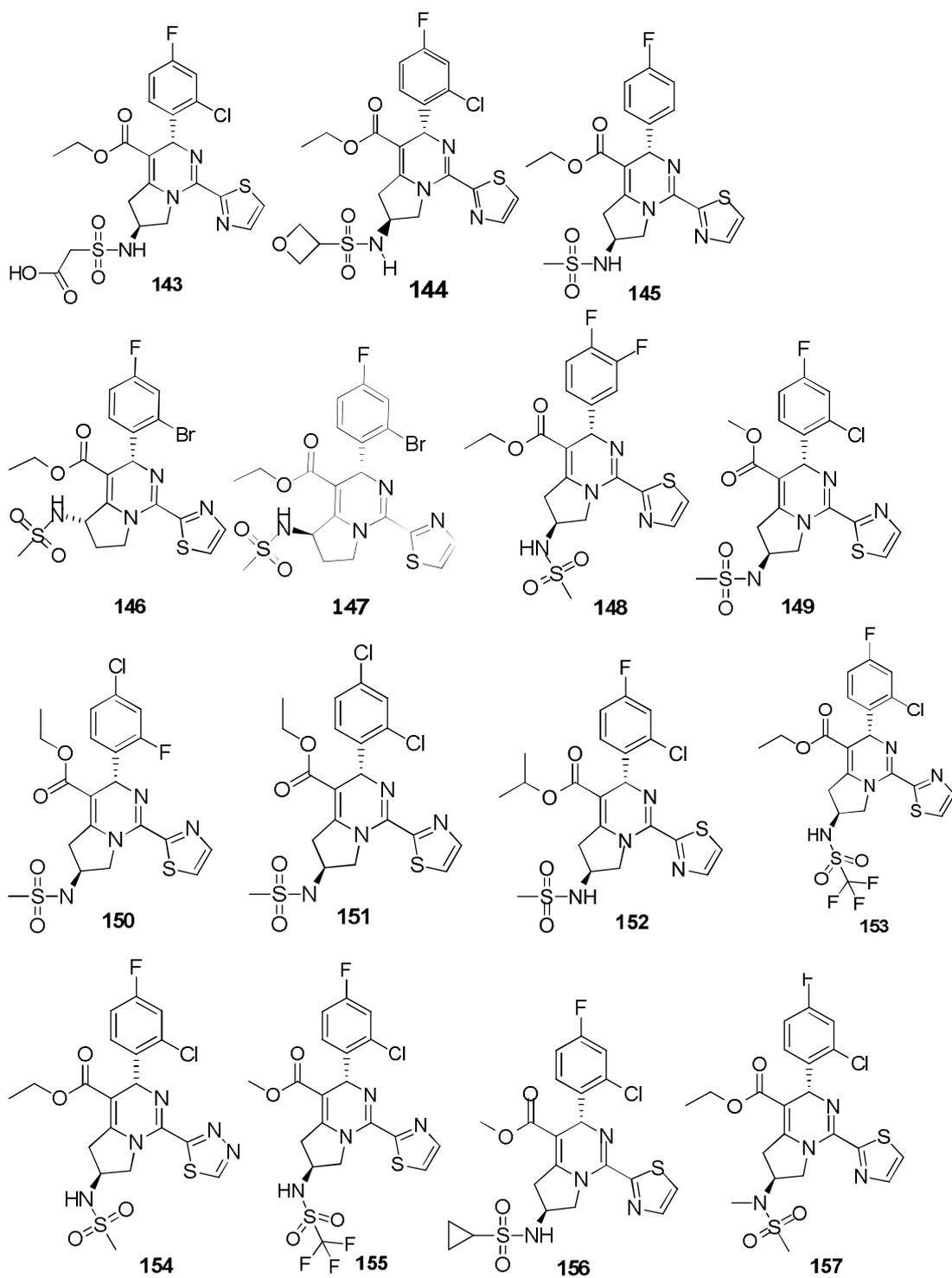
86

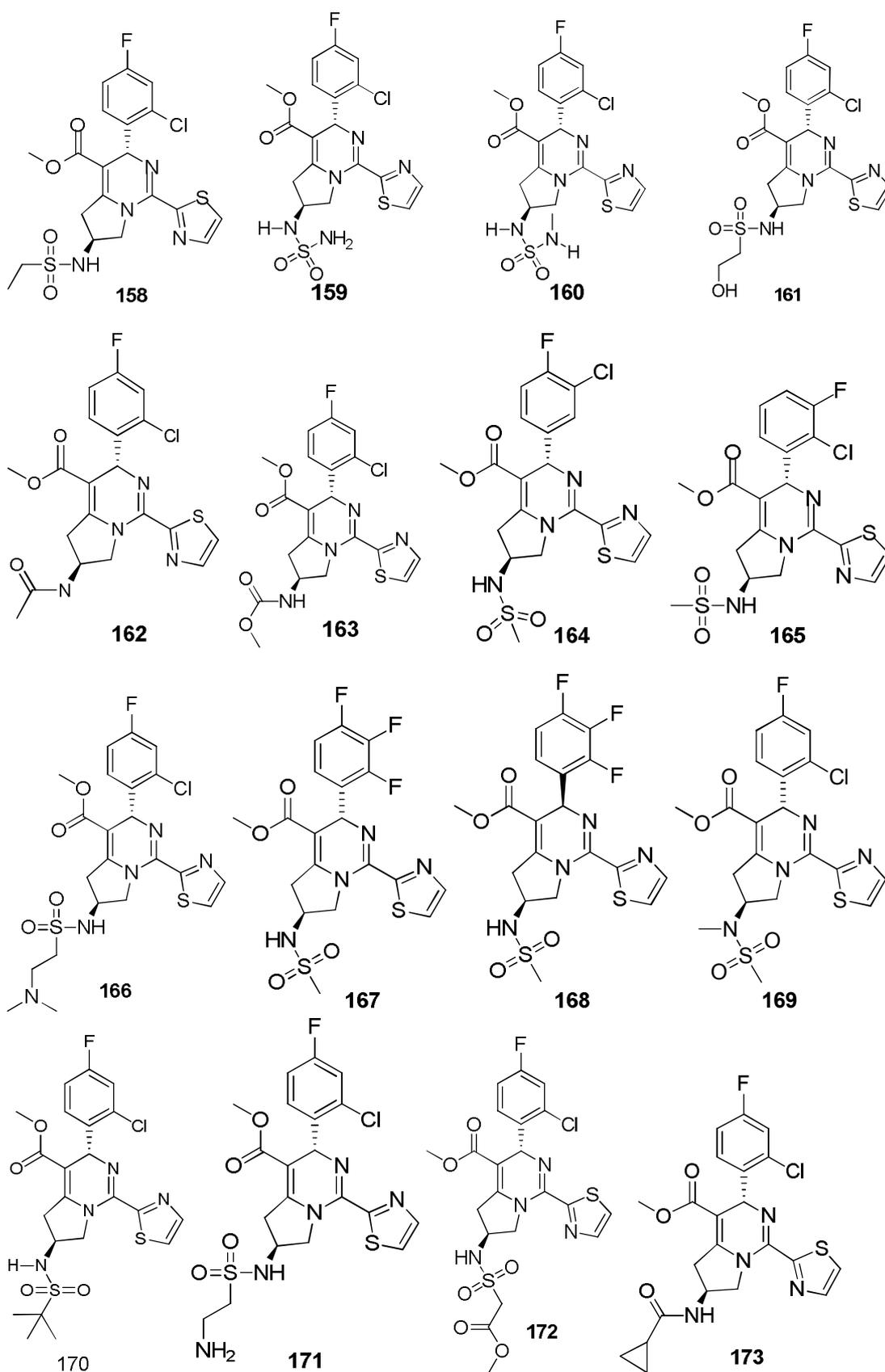


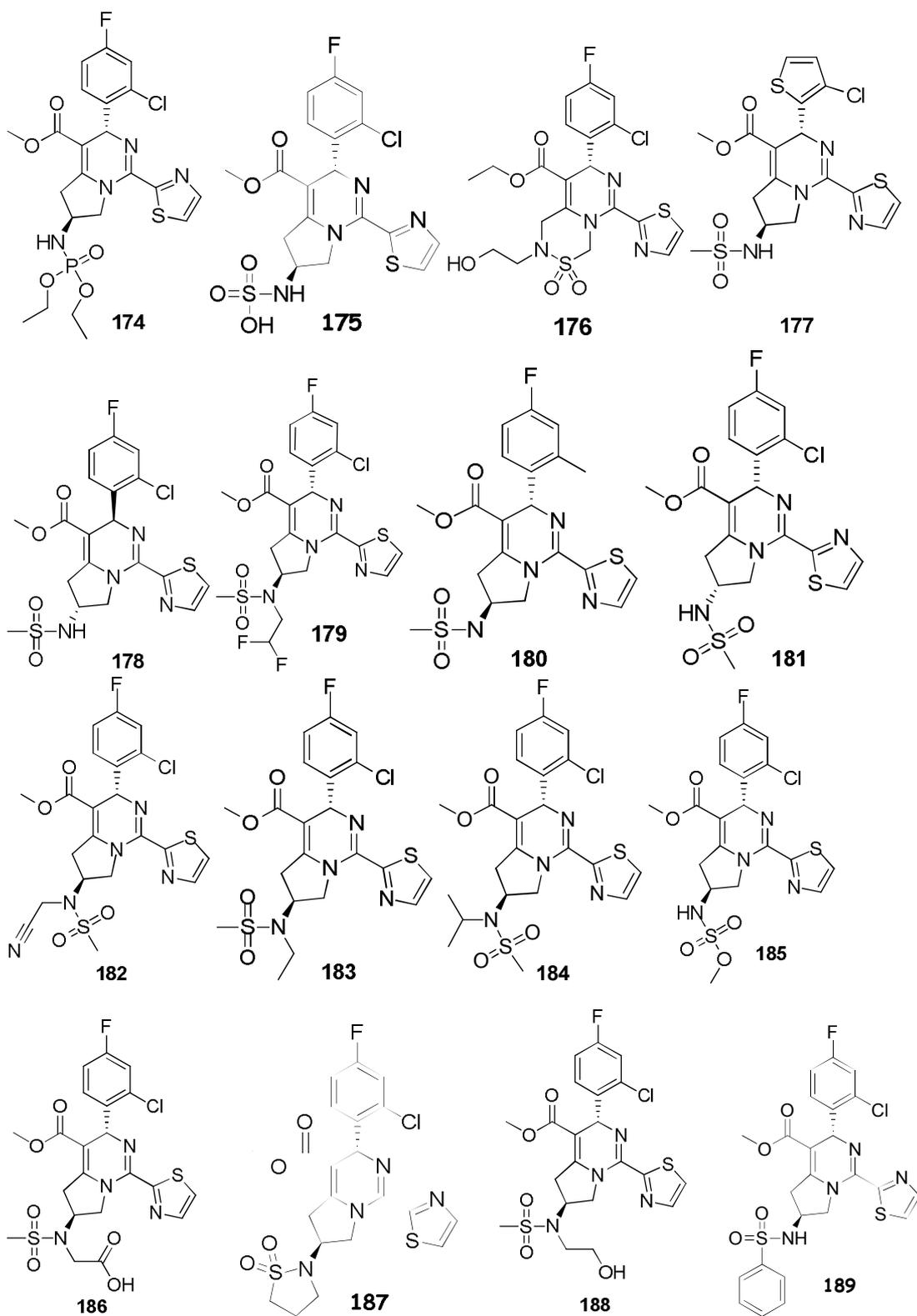


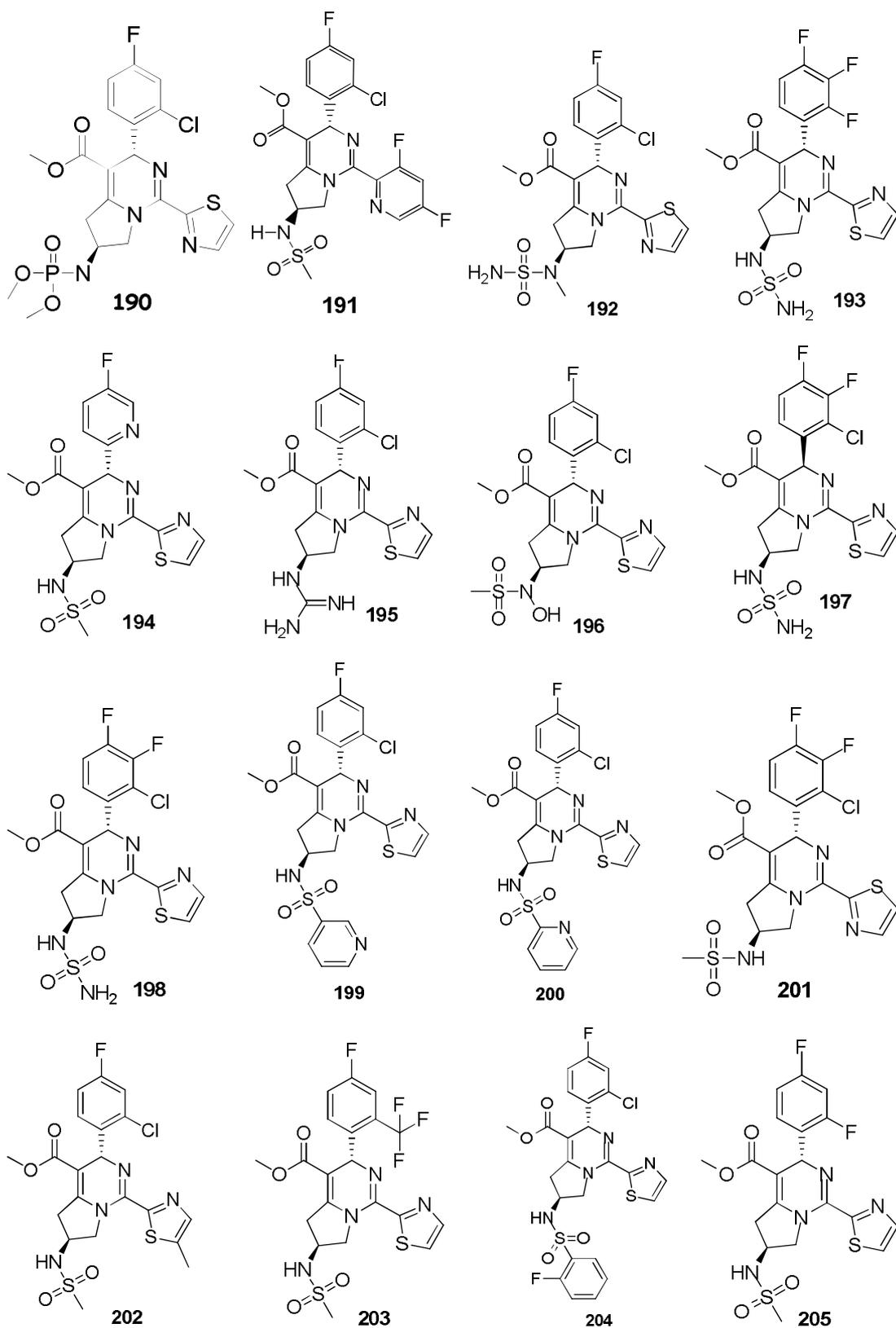


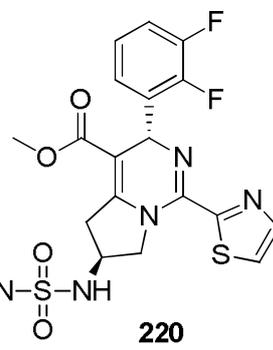
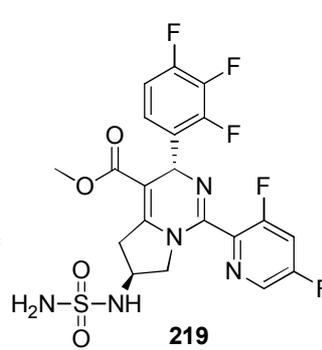
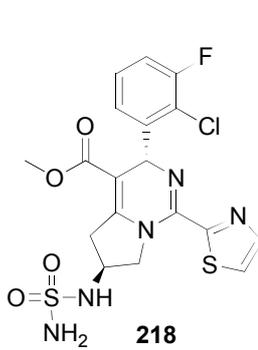
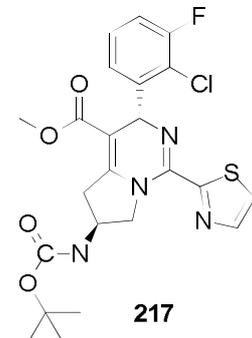
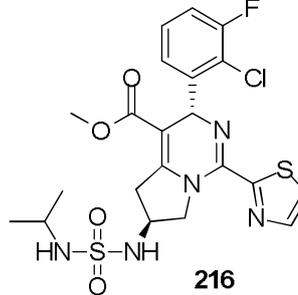
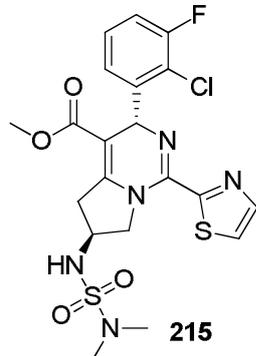
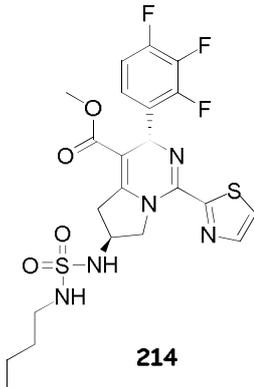
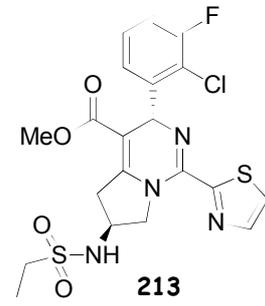
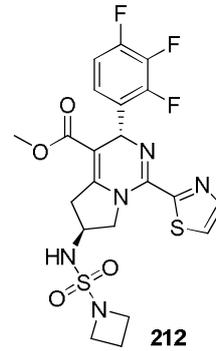
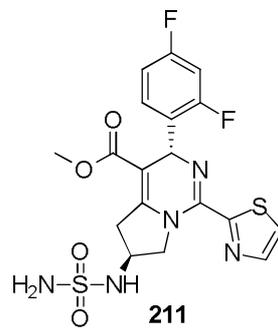
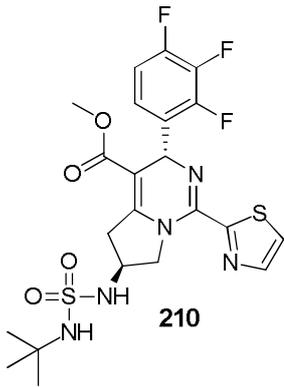
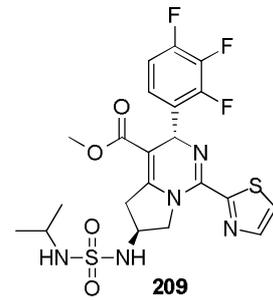
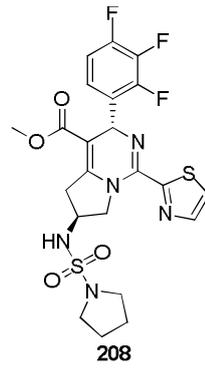
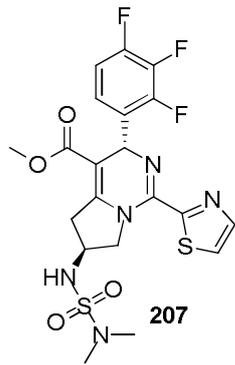
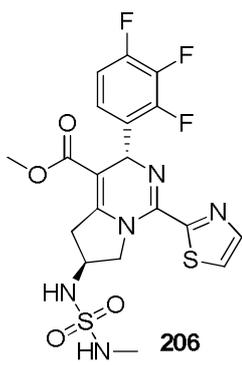


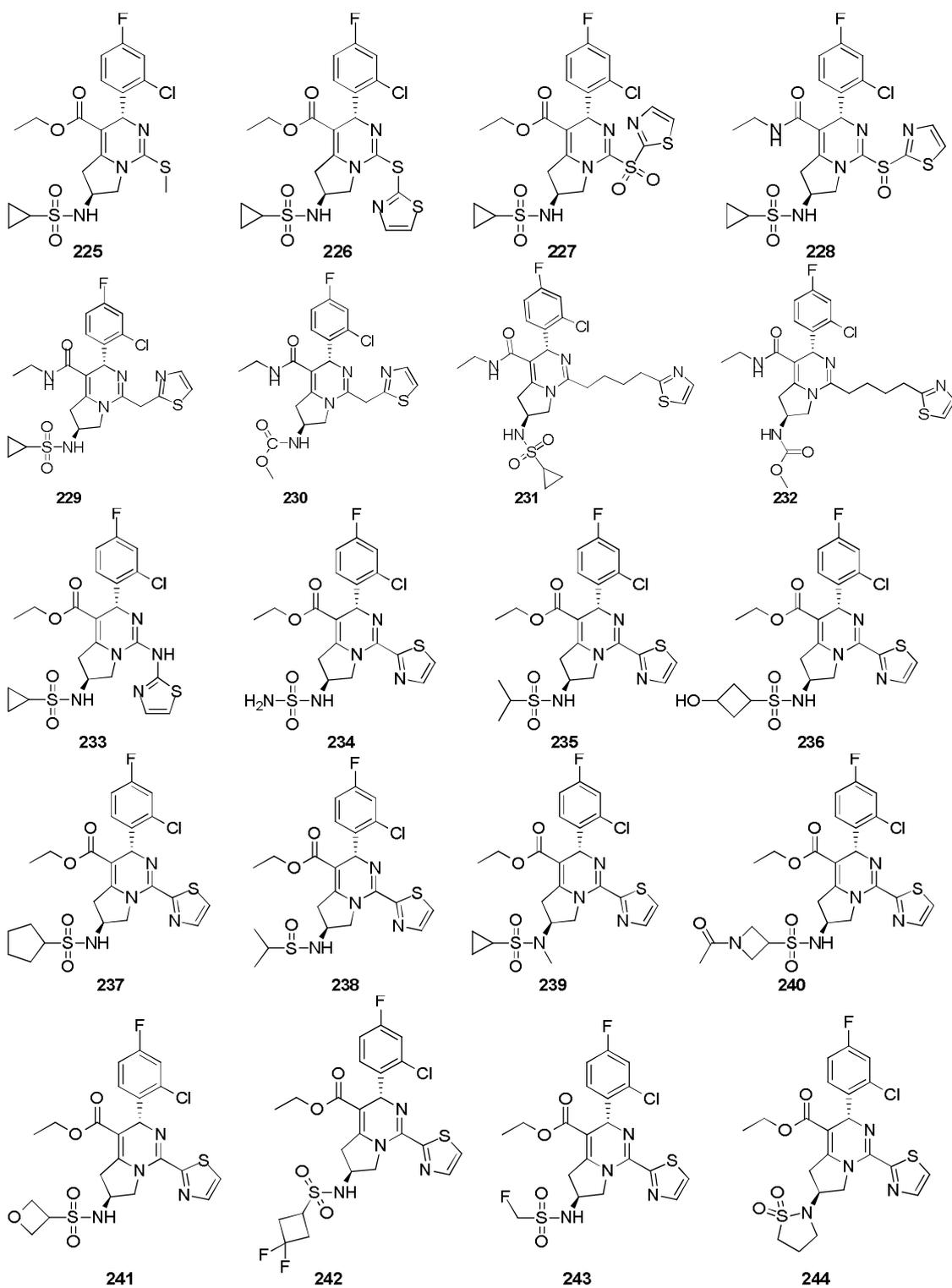


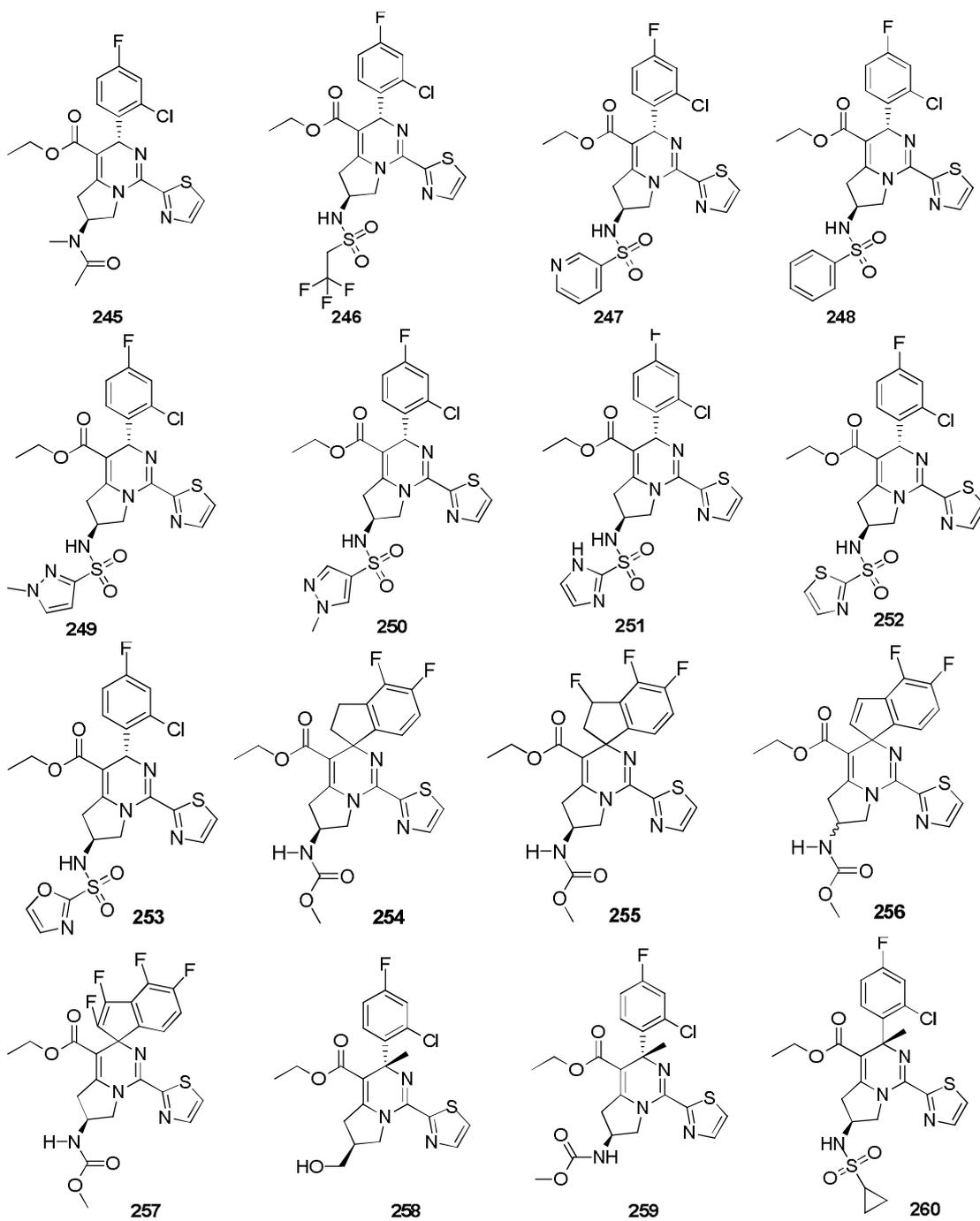


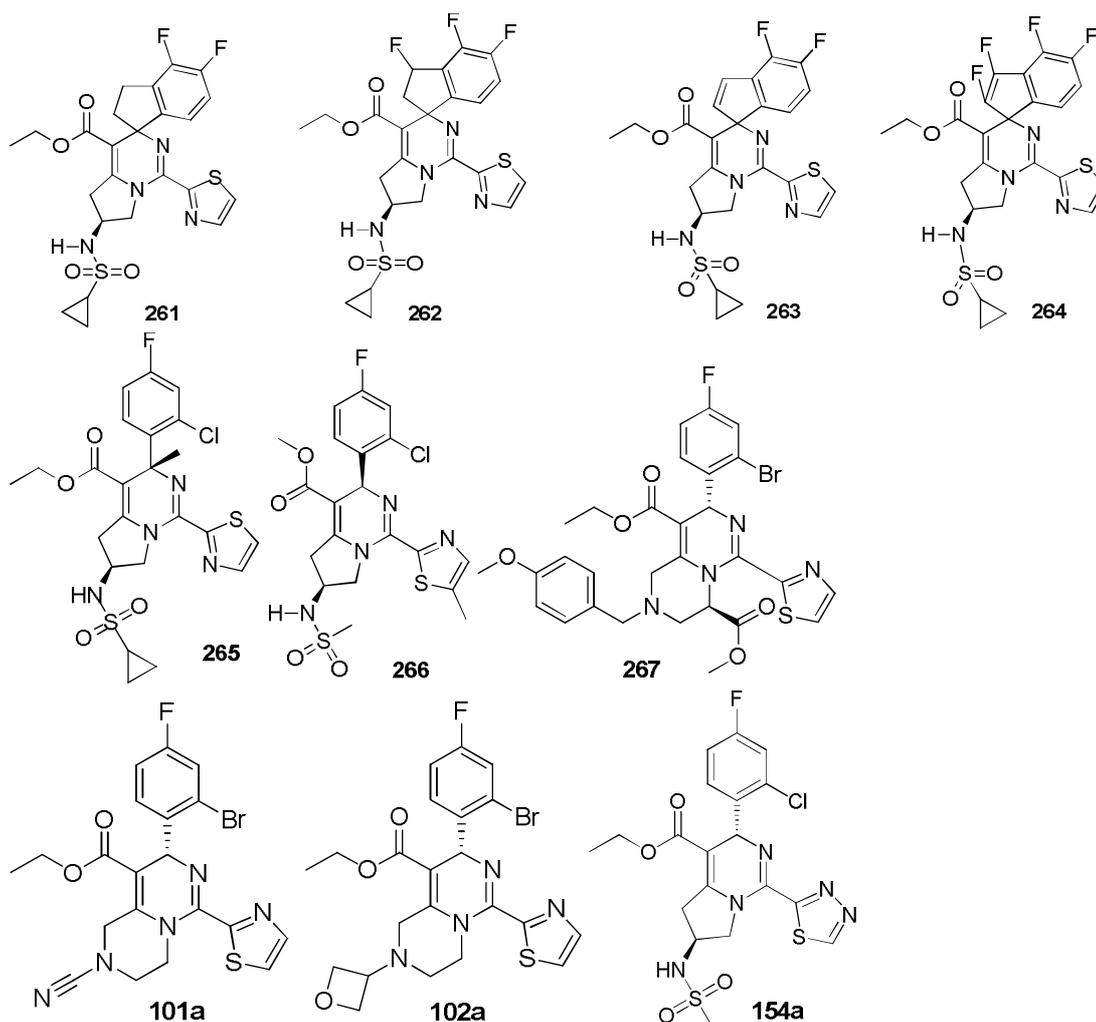












### Definição Relevante:

[0024] A menos que de outra maneira descrito, os seguintes termos e frases usados aqui estão destinados a terem os seguintes significados. Um termo ou frase específico sendo especificamente definidos deve ser entendido pelo significado claro do mesmo em vez de serem considerados incertos ou pouco claros. Uma marca aqui apresentada pretende referir-se a um produto comercial correspondente ou ao seu componente ativo.

$C_{1-12}$  é selecionado de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  e  $C_{12}$ ;  $C_{3-12}$  é selecionado de  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  e  $C_{12}$ .

A  $C_{1-12}$  alquila ou heteroalquila, grupo  $C_{3-12}$  cíclico ou grupo hidrocarboneto heterocíclico,  $C_{1-12}$  alquila ou heteroalquila substituída

por um grupo C<sub>3-12</sub> hidrocarboneto cíclico ou grupo hidrocarboneto heterocíclico inclui, porém, não se limita a:

C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alquilamino, N,N-di(C<sub>1-12</sub> alquil)amino, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> alquilacila, C<sub>1-12</sub> alcoxicarbonila, C<sub>1-12</sub> alquilsulfonila, C<sub>1-12</sub> alquilsulfinila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquilamino, C<sub>3-12</sub> heterocicloalquilamino, C<sub>3-12</sub> cicloalcóxi, C<sub>3-12</sub> cicloalquilacila, C<sub>3-12</sub> cicloalcoxicarbonila, C<sub>3-12</sub> cicloalquilsulfonila, C<sub>3-12</sub> cicloalquilsulfinila, arila ou heterarila de 5–12 membros, arilalquila ou heterarilalquila de 5–12 membros;

metila, etila, n-propila, isopropila, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH), ciclopropila, ciclobutila, propilmetileno, ciclopropionila, benzóxi, trifluorometila, aminometila, hidroximetila, metóxi, formila, metoxicarbonila, metilsulfonila, metilsulfinila, etóxi, acetila, etilsulfonila, etoxicarbonila, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminocarbonila, dietilaminocarbonila;

N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(F)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; e fenila, tiazolila, bifenila, naftila, ciclopentila, furila, 3-pirrolinila, pirrolidinila, 1,3-dioxanila, pirazolila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, 1,2,3-azolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 4*H*-piranila, piridila, piperidila, 1,4-dioxanila, morfolinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, 1,3,5-triazinila, 1,3,5-triazinila, benzofuranila, benzotienila, indolila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinnolinil ou quinoxalinila;

[0025] O termo "farmaceuticamente aceitável" quando aqui usado é direcionado àqueles compostos, materiais, composições e/ou formulações que estão dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com tecidos humanos e animais, porém, sem muita toxicidade, irritação, reações alérgicas ou outros pro-

blemas ou complicações, e da mesma forma proporcionais a uma relação benefício/risco razoável.

[0026] O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal do composto da invenção que é preparado a partir do composto com substituintes específicos descritos pela invenção e um ácido ou álcali relativamente não tóxico. Quando o composto da presente invenção contém um grupo funcional relativamente ácido, pode-se obter um sal de adição de alcali por contato do composto em uma forma neutra com uma quantidade suficiente de álcali em uma solução pura ou em um solvente inerte apropriado. O sal de adição de álcali farmacologicamente aceitável inclui o sal de sódio, potássio, cálcio, amônio, amina orgânica ou magnésio ou similares. Quando o composto da presente invenção contém um grupo funcional relativamente alcalino, pode ser obtido um sal de adição de ácido por contato do composto em uma forma neutra com uma quantidade suficiente de ácido em uma solução pura ou em um solvente inerte apropriado. Exemplos do sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável incluem um sal de um ácido inorgânico, em que o ácido inorgânico inclui ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido carbônico, bicarbonato, ácido fosfórico, hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, ácido sulfúrico, bissulfato, ácido iodídrico, ácido fosforoso, etc; e um sal de um ácido orgânico, onde o ácido orgânico inclui, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malônico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido fenilsulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metilsulfônico e similares; e da mesma forma inclui um sal de um aminoácido (por exemplo, arginina, etc.) e sais de ácidos orgânicos tal como ácido glicurônico (veja, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Alguns compostos específicos da presente invenção contêm

igualmente grupos funcionais ácidos e alcalinos e desse modo podem ser transformados em qualquer do sal de adição de álcali ou de adição de ácido.

[0027] Preferivelmente, a forma neutra do compost é regenerada contatando-se o sal com uma base ou um ácido de uma maneira convencional e em seguida separando-se o composto de origem. A diferença entre a forma de origem do composto e das várias formas de sais do mesmo encontra-se em certas propriedades físicas, tal como a solubilidade em um solvente polar.

[0028] O "sal farmacologicamente aceitável" aqui usado pertence aos derivados do composto da presente invenção, em que o composto de origem é modificado por salificação com um ácido ou um álcali. Exemplos do sal farmacologicamente aceitável incluem, porém, não estão limitados a: um sal de ácido inorgânico ou de ácido orgânico de um álcali tal como amina, metal alcalino ou um sal orgânico de um radical ácido tal como ácido carboxílico e assim por diante. O sal farmacologicamente aceitável inclui sais não tóxicos convencionais ou sais de amônio quaternário do composto de origem, tal como um sal formado por um ácido inorgânico ou ácido orgânico não tóxico. O sal não tóxico convencional inclui, porém, não está limitado àqueles sais derivados de um ácido inorgânico e de um ácido orgânico, o ácido inorgânico ou ácido orgânico é selecionado de ácido 2-acetoxibenzoico ácido, ácido 2-asetilbenzoico ácido, ácido acético, ácido ascórbico, ácido fenilsulfônico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbônico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, glicose, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, hidriodato, hidroxila, hidroxinaftoico, ácido isetiônico, ácido láctico, lactose, ácido dodecanossulfônico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantotênico, ácido fenilacé-

tico, ácido fosfórico, poligalacturonano, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido folínico, ácido succínico, ácido aminossulfônico, ácido *p*-aminobenzenossulfônico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido tartárico e ácido *p*-tolueno sulfônico.

[0029] O sal farmacologicamente aceitável da presente invenção pode ser preparado por um método químico convencional com um composto de origem que contém um grupo ácido ou alcalino. Geralmente, o método de preparação de tais sais compreende em água ou um solvente orgânico ou uma mistura de ambos, reagindo estes compostos que estão na forma de ácidos livres ou álcalis com uma quantidade estequiométrica dos próprios álcalis ou ácidos. Em geral, um meio não aquoso tal como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila e assim por diante é preferido.

[0030] Além da forma de sal, o composto fornecido na presente invenção da mesma forma apresenta em uma forma de pró-fármaco. O pró-fármaco do composto descrito aqui facilmente sofre mudanças químicas sob condições fisiológicas e assim transforma-se ao composto da presente invenção. Além disso, o pró-fármaco pode ser transformado ao composto da presente invenção por método químico ou bioquímico em ambiente *in vivo*.

[0031] Certos compostos da presente invenção podem estar presentes em uma forma de não solvato ou solvato, incluindo uma forma de hidrato. Em geral, a forma de solvato é semelhante à forma de não solvato ambas das quais estão incluídas dentro do escopo da presente invenção. Alguns compostos da presente invenção podem existir em forma policristalina ou amorfa.

[0032] Alguns compostos da presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico (centro ótico) ou ligação dupla. Os isômeros racêmicos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros simples estão todos incluídos no escopo da presente invenção.

[0033] As representações diagramáticas do isômero racêmico, a ambiscalêmica e escalêmica ou o composto enantiopuro aqui são de Maehr, J., Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. 1985, 62: 114-120. A menos que de outra maneira indicado, a configuração absoluta de um estereocentro é representada por linhas pontilhadas e cunha. Quando o composto descrito aqui contém uma ligação dupla olefínica ou outro centro assimétrico geométrico, a menos que de outra maneira especificado, isômeros geométricos E, Z são incluídos. Similarmente, todas as formas tautoméricas são todas incluídas no escopo da presente invenção.

[0034] O composto da presente invenção pode existir como um isômero geométrico ou estereoisomérico específico. A presente invenção é considerada que toda esta classe de compostos, incluindo isômeros cis e trans, enantiômeros (-) e (+), enantiômeros (*R*) e (*S*), diastereômeros, isômero (*D*), isômero (*L*), bem como misturas racêmicas e outras misturas, tais como misturas enriquecidas com enantiômeros ou diastereoisômeros, e todas estas misturas estão dentro do escopo da presente invenção. Outros átomos de carbono assimétricos podem existir em substituintes tal como uma alquila. Todos estes isômeros e suas misturas estão incluídos dentro do escopo da presente invenção.

[0035] Isômeros (*R*) e (*S*) opticamente ativos, e também isômeros (*D*) e (*L*) podem ser preparados por síntese assimétrica ou reagentes de quirais ou outras técnicas convencionais. Se desejado, um enantiômero de um composto da presente invenção pode ser preparado por síntese assimétrica ou ação de derivatização de auxiliares quirais nos quais as misturas de diastereômero resultantes são isoladas, e os grupos auxiliares são clivados para fornecer o enantiômero puro desejado. Ou, quando uma molécula contém um grupo funcional alcalino (tal como um amino) ou um grupo funcional ácido (tal como uma carboxila), um sal diastereomérico é formado com um álcali ou ácido ativo óti-

co apropriado, seguido por resolução diastereoisomérica por cristalização fracional ou método de cromatografia conhecido na técnica e recuperação subsequente para obter o enantiômero puro. Além disso, a separação de um enantiômero e um diastereômero é normalmente realizada por cromatografia onde a cromatografia emprega uma fase estacionária quiral, opcionalmente em combinação com método de derivatização química (por exemplo, gerando um carbamato de uma amina).

[0036] Um ou mais átomos que constituem o composto da presente invenção pode(m) compreender uma proporção antinatural de isótopos atômicos. Por exemplo, o composto pode ser rotulado por um isótopo radioativo, tal como trício ( $^3\text{H}$ ), iodo-125( $^{125}\text{I}$ ) ou C-14( $^{14}\text{C}$ ). Todas as variações na composição isotópica do composto da presente invenção, sejam radioativas ou não, estão incluídas dentro do escopo da presente invenção.

[0037] O termo "um veículo farmacologicamente aceitável" refere-se a qualquer formulação ou meio de veículo que seja capaz de liberar a quantidade efetiva da substância ativa da presente invenção, sem interferir com a atividade biológica da substância ativa e sem qualquer efeito colateral tóxico no hospedeiro ou paciente, e meio de veículo típico inclui água, óleo, vegetais e minerais, base de creme, matriz de loção, matriz de unguento etc. Estas matrizes compreendem agente de suspensão, um aumentador de viscosidade, um realçador transdérmico etc. Suas formulações são bem conhecidas por uma pessoa na técnica de fármaco cosmético ou tópico. Outras informações a cerca do veículo podem referir-se a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>o</sup> Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), o conteúdo de qual está aqui incorporado por referência.

[0038] O termo "excipiente" normalmente refere-se a um veículo, diluente e/ou meio requerido para preparar uma composição farma-

cêutica efetiva.

[0039] Em termos de fármaco ou agente ativo farmacológico, o termo "quantidade efetiva" ou "quantidade terapeuticamente efetiva" refere-se a uma quantidade de um fármaco ou formulação suficiente para alcançar os efeitos desejados sem toxicidade. Para a formulação oral da presente invenção, "uma quantidade efetiva" de uma substância ativa na composição refere-se à quantidade exigida para alcançar os efeitos desejados em combinação com outra substância ativa na composição. A determinação da quantidade efetiva varia de pessoa para pessoa, e depende da idade e da condição geral de um recipiente, da mesma forma na substância ativa específica. Uma quantidade efetiva apropriada pode ser determinada por uma pessoa versada na técnica de acordo com os testes convencionais em um caso individual.

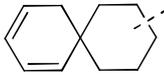
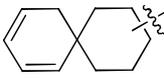
[0040] O termo "ingrediente ativo", "agente terapêutico", "substância ativa" ou "agente ativo" refere-se a uma entidade química que pode tratar efetivamente um transtorno, enfermidade ou doença de um indivíduo alvo.

[0041] O termo "substituído" refere-se a qualquer um ou mais átomos de hidrogênio em um átomo específico que é opcionalmente substituído por um substituinte, incluindo um deutério e uma variante de hidrogênio, contanto que o estado de valência do átomo específico seja normal e o composto substituído seja estável. Quando o substituinte é um grupo ceto (isto é, = O), significa que dois átomos de hidrogênio são substituídos. Uma substituição de grupo ceto não ocorrerá em uma arila. O termo "opcionalmente substituído" significa que pode ser substituído ou pode não ser substituído, a menos que de outra maneira especificado, o tipo e número de substituintes podem ser arbitrários sob a premissa de ser quimicamente possível.

[0042] Quando qualquer parâmetro (por exemplo, R) ocorre mais de uma vez na composição ou estrutura do composto, sua definição

em cada ocorrência é independente. Portanto, por exemplo, se um grupo é substituído por 0–2 de R, o grupo pode opcionalmente ser substituído por no máximo dois Rs, e R tem uma opção independente em cada ocorrência. Além disso, uma combinação de substituintes e/ou suas variantes é permitida apenas se uma tal combinação conduzir a um composto estável.

[0043] Quando uma ligação de um substituinte pode ser maliciosamente conectada a dois átomos de um anel, o substituinte pode ser ligado a qualquer átomo do anel. Quando o substituinte listado não é especificado por cujo átomo que ele é conectado a uma fórmula estrutural geral incluindo o composto que especificamente não é mencionado, o substituinte pode ser ligado por quaisquer de seus átomos. Uma combinação de substituintes e/ou suas variantes é permitida apenas se uma tal combinação conduzir a um composto estável. Por exemplo,

uma unidade estrutural  ou  representa aquela substituição que pode ocorrer em qualquer posição da ciclo-hexila ou ciclo-hexadieno.

[0044] O substituinte do grupo alquila e heteroalquila geralmente referido como "substituinte de alquila", que pode ser selecionado de, porém não limitado ao grupo que consiste em  $-R'$ ,  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , halogênio,  $-SiR'R''R'''$ ,  $OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(=O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $NR' C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $NR'''' C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $NR''SO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$  e fluoro( $C_1-C_4$ )alquila e o número do substituinte está entre 0 e  $(2m' + 1)$ , em que  $m'$  é o número total de átomos de carbono no grupo. Cada um dentre  $R$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R''''$  e  $R''''''$  é preferivelmente e independentemente selecionado de H, heteroalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída (por exemplo, uma arila substituída por 1-3 de halogênio(s)), alquila substituída ou não substituída, alcóxi, tioalcóxi ou

arilalquila. Quando o composto da presente invenção inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é selecionado independentemente, como se cada um dentre os grupos R', R'', R''', R'''' e R''''' é quando ocorre mais de uma vez. Quando R' e R'' são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem formar um anel de 5, 6 ou 7 membros juntamente com o átomo de nitrogênio. Por exemplo, -NR'R'' é pretendido incluir, porém, não limitados à 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. De acordo com a discussão anterior sobre substituintes, uma pessoa versada na técnica pode entender que o termo "alquila" é pretendido incluir um grupo formado por ligação de um átomo de carbono a um grupo de não hidrogênio, tal como um haloalquila (por exemplo, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) e uma acila (por exemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, etc.).

[0045] Similar ao substituinte do grupo alquila, o substituinte do grupo arila e heteroarila é geralmente referido como "substituinte de arila", selecionado de tal como -R', -OR', -NR'R'', -SR', -halogênio, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR' C(O)NR''R''', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''', NR'''' C(NR'R'')=NR''''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', NR''SO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcóxi e fluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, etc., e o número do substituinte varia de 0 à valência de abertura total do anel aromático; em que R', R'', R''', R'''' e R''''' são independentemente e preferivelmente selecionados de H, alquila substituída ou não substituída, heteroalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída. Quando o composto da presente invenção inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é selecionado independentemente, como se cada dentre os grupos R', R'', R''', R'''' e R''''' fosse quando ocorre mais de uma vez.

[0046] Dois substituintes ligados aos átomos adjacentes de um

anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituído por um substituinte com uma fórmula geral de  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , em que T e U são selecionados independentemente de  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $CRR-$  ou uma única ligação, q é um número inteiro de 0 a 3. Como uma alternativa, dois substituintes ligados aos átomos adjacentes de um anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos por um substituinte com uma fórmula geral de  $-A(CH_2)_rB-$ , em que o A e B são independentemente selecionados de  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  ou uma única ligação, r é um número inteiro de 1 a 4. Opcionalmente, uma única ligação do novo anel desse modo formado pode ser substituída por uma ligação dupla. Como uma alternativa, dois substituintes ligados aos átomos adjacentes de um anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos por um substituinte com uma fórmula geral de  $-A(CH_2)_rB-$ , em que s e d são separadamente e independentemente selecionados de um número inteiro de 0 a 3, X é  $-O-$ ,  $-NR'$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-S(O)_2NR'-$ . Os substituintes R, R', R" e R" são separadamente, independentemente e preferivelmente selecionados de hidrogênio e  $(C_1-C_6)$  alquila substituída ou não substituída.

[0047] A menos que de outra maneira especificado, o termo "halo" ou "halogênio" por si mesmo ou como uma parte de outro substituinte refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Além disso, o termo "haloalquila" é pretendido incluir mono-haloalquila e polialoalquila. Por exemplo, o termo "halo( $C_1-C_4$ )alquila" é pretendido incluir, porém, não limitado a trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila e 3-bromopropila, etc..

[0048] Exemplos de haloalquila incluem, porém, não são limitados a: trifluorometila, triclorometila, pentafluoroetila, e pentacloroetila. O "alcóxi" representa um grupo alquila como descrito acima com um número específico de átomos de carbono que são conectados por uma

ponte de oxigênio. O C<sub>1-6</sub> alcóxi inclui C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub> alcóxi. Exemplos de alcóxi incluem, porém, não limitados a: metóxi, etóxi, *n*-propóxi, *iso*-propóxi, *n*-butóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, *n*-pentilóxi e *S*-pentilóxi. A "cicloalquila" inclui grupo cíclico saturado, tal como ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila. A 3-7 cicloalquila inclui C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub> cicloalquila. A "alquenila" inclui cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, em que um ou mais de uma ligação dupla de C-C apresenta-se em qualquer posição estável na cadeia, tal como uma vinila e uma propenila.

[0049] O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0050] A menos que de outra maneira especificado, o termo "hetero" refere-se a um heteroátomo ou a um grupo de heteroátomo (isto é, um grupo que contém um heteroátomo), incluindo átomos diferentes de carbono (C) e hidrogênio (H) e grupos contendo este heteroátomos, por exemplo, incluindo oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S), silício (Si), germânio (Ge), alumínio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>-, e -C(=O)N(H)- opcionalmente substituído, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)<sub>2</sub> N(H)- ou -S(=O) N(H)-.

[0051] A menos que de outra maneira especificado, o "anel" refere-se a uma cicloalquila substituída ou não substituída, heterocicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquenila, cicloalquinila, heterocicloalquinila, arila ou heteroarila. O denominado anel inclui um único anel, um anel de ligação, um anel espiro, um anel fundido ou um anel em ponte. Vários átomos no anel são normalmente definidos como o par do anel, por exemplo, "anel de 5 a 7 membros" refere-se a um anel preso com alça com 5 a 7 átomos. A menos que de outra maneira especificado, o anel opcionalmente contém 1-3 dos heteroátomos. Portanto, "anel de 5 a 7 membros" inclui, por exemplo, fenila, piridina e piperidinila; por outro lado, o termo "heterocicloalquila de 5 a 7 mem-

bro" inclui piridila e piperidinila, porém, não inclui fenila. O termo "anel" da mesma forma inclui um sistema de anel contendo pelo menos um anel, em que cada dos "anéis" está independentemente em linha com a definição anterior.

[0052] A menos que de outra maneira especificado, o termo "heterociclo" ou "heterociclila" refere-se a um grupo monocíclico, bicíclico ou tricíclico estável contendo um heteroátomo ou grupo de heteroátomo que pode ser saturado, parcialmente insaturado ou insaturado (aromático), e contém átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomo(s) no anel independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em N, O e S, em que qualquer do heterociclo anterior pode ser fundido a um anel de benzeno para formar um anel bicíclico. Heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, NO e S(O)<sub>p</sub>). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR, em que R é H ou outro substituinte definido aqui). O heterociclo pode ser ligado a um grupo lateral de qualquer heteroátomo ou átomo de carbono para formar uma estrutura estável. Se o composto formado for estável, o heterociclo descrito aqui pode ser substituído em seu átomo de carbono ou nitrogênio. O átomo de nitrogênio no heterociclo é opcionalmente quaternizado. Como uma modalidade preferida, quando o número total de átomos de S e O contido no heterociclo excede 1, estes heteroátomos não são adjacentes um ao outro. Como outra modalidade preferida, o número total de átomos de S e O no heterociclo não é mais que 1. Quando aqui usado, o termo "heterociclila aromático" ou "heteroarila" refere-se a um anel aromático estável de uma heterociclila de 5, 6, 7 membros monocíclica ou bicíclica ou de 7, 8, 9 ou 10 membros bicíclica, que contém átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel selecionados independentemente do grupo consistindo em N, O e S. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR, em que R é H ou

outro substituinte definido aqui). Heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, NO e S(O)<sub>p</sub>). Vale notar que o número total de átomos de S e O no anel heteroaromático não é mais que 1. Anéis em ponte são da mesma forma incluídos na definição do heterociclo. Quando um ou mais de um átomo (isto é, C, O, N, ou S) é conectado a dois átomos de carbono não adjacentes ou átomos de nitrogênio, um anel em ponte é formado. O anel em ponte preferido inclui, porém, não está limitado a: um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio e um grupo de carbono-nitrogênio. Vale notar que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. No anel em ponte, o substituinte no anel pode localizar-se da mesma forma na ponte.

[0053] Exemplos de composto heterocíclico incluem, porém, não são limitados a: acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzomercaptofuranila, benzomercaptofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzoisoxazolila, benzoisotiazolila, benzoimidazolinila, carbazolila, 4*aH*-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromeno, cinolinil decaidroquinolila, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinila, di-hidrofuro[2,3-*b*]tetra-hidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1*H*-indazolila, indolalquenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3*H*-indolila, grupo isatino, isobenzofuranila, isoindolila, isoindolinil isoquinolil, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, hidroxil indila, pirimidila, fenanthridinila, fenantrolinila, fenazina, fenotiazina, benzoxantinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidila, piperidinonila, 4-oxopiperidinila, piperonila, pteridila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, oxazolopiridina, piridoimi-

dazol, piridotiazol, piridila, pirrolidinila, pirrolinila, 2*H*-pirrolila, pirrolila, quinazolila, quinolila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetra-hidrofurila, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidroquinolila, tetrazolila, 6*H*-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazila, isotiazoliltienila, tienila, tiofenoxazolila, tiofenotiazolila, tiofenoimidazolila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila. Compostos fundidos e espiro cíclicos são da mesma forma incluídos.

[0054] A menos que de outra maneira especificado, o termo "grupo hidrocarboneto" ou seu conceito específico (tal como alquila, alquenila, alquinila, fenila, etc.) por si mesmo ou como uma parte de outro substituinte representa um grupo hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico ou uma combinação do mesmo, que pode ser completamente saturado, mono ou poli-insaturado, pode ser monossubstituído, dissubstituído ou polissubstituído, pode ser univalente (tal como metila), bivalente (tal como metileno) ou multivalente (tal como metenila), pode incluir grupos atômicos bivalentes ou multivalentes, com um número especificado de átomos de carbono (tal como C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> representando 1 a 10 átomos de carbono). O "grupo hidrocarboneto" inclui, porém, não está limitado a um grupo hidrocarboneto alifático e grupo hidrocarboneto aromático, em que o grupo hidrocarboneto alifático inclui estruturas lineares e cíclicas, especificamente incluindo, porém, não limitado a alquila, alquenila, alquinila, e o grupo hidrocarboneto aromático inclui, porém, não está limitado a grupo hidrocarboneto aromático de 6 a 12 membros tal como benzeno, naftaleno e similares. Em algumas modalidades, o termo "alquila" refere-se a um grupo linear ou ramificado ou sua combinação, que pode ser completamente saturado mono ou poli-insaturado, pode incluir grupos divalentes e polivalentes. Exemplos de grupo hidrocarboneto saturado incluem, porém, não são limitados a um homólogo ou um isômero de um grupo tal como metila, etila, *n*-

propila, *iso*-propila, *n*-butila, *terc*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, ciclo-hexila, (ciclo-hexil)metila, ciclopropilmetila e *n*-pentila, *n*-hexila, *n*-heptila, *n*-octila e similares. A alquila insaturado tem uma ou mais que uma ligação dupla ou tripla, exemplos dos quais incluem, porém, não estão limitados a uma vinila, 2-propenila, butenila, crotila, 2-isopentenila, 2-butadienila, 2,4-(pentadienil), 3-(1,4-pentadienil), acetenila, 1- e 3-propinila, 3-butenila, e homólogos e isômeros de nível mais alto.

[0055] A menos que de outra maneira especificado, o termo "grupo heteroidrocarbono" ou seus conceitos específicos (tal como heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heteroarila, etc.) por si mesmo ou combinados com outro termo refere-se a um grupo hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico ou suas combinações, que consiste em um certo número de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Em algumas modalidades, o termo "heteroalquila" por si mesmo ou combinado com outro termo refere-se a um grupo hidrocarboneto linear, ramificado estável ou suas combinações que consistem em um certo número de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Em uma modalidade típica, o heteroátomo é selecionado a partir do grupo que consiste em B, O, N e S em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. O heteroátomo ou grupo heteroátomo pode ser localizado em qualquer posição interna do grupo heteroidrocarboneto (incluindo a posição onde o grupo hidrocarboneto é ligado à parte do restante de uma molécula). Exemplos incluem, porém, não são limitados a  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  e  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . No máximo dois heteroátomos podem ser consecutivos, tal como  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ .

[0056] Os termos "alcóxi", "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcóxi)

pertencem às expressões habituais, e referem-se àqueles grupos alquila que são ligados ao restante de uma molécula por um oxigênio, um amino, ou um átomo de enxofre, respectivamente.

[0057] A menos que de outra maneira especificado, o termo "grupo cicloidrocarboneto", "grupo heterocicloidrocarboneto" ou conceitos específicos dos mesmos (tais como arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquenila, cicloalquinila, heterocicloalquinila, etc.) por si mesmo ou combinado com outros termos respectivamente refere-se a um "grupo hidrocarboneto" cíclico, "grupo heteroidrocarboneto". Além disso, em termos de grupo heteroidrocarboneto ou grupo heterocicloidrocarboneto (tal como heteroalquila, heterocicloalquila), os heteroátomos podem ocupar a posição onde o anel heterocíclico é ligado à parte restante de uma molécula. Exemplos da cicloalquila incluem, porém, não são limitados à, ciclopentila, ciclo-hexila, 1-ciclo-hexenila, 3-ciclo-hexenila, ciclo-heptila etc.. Exemplos irrestritos da heterociclila incluem 1-(1,2,5,6-tetra-hidropiridinil), 1-piperidila, 2-piperidila, 3-piperidila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuranilindol-3-ila, tetra-hidrotiofeno-2-ila, tetra-hidrotiofeno-3-ila, 1-piperazinila e 2-piperazinila.

[0058] A menos que de outra maneira especificado, o termo "arila" refere-se a um substituinte de hidrocarboneto aromático poli-insaturado que pode ser monossubstituído, dissubstituído ou multisubstituído, pode ser univalente, bivalente ou multivalente, e pode ser monocíclico ou policíclico (por exemplo, 1 a 3 anéis, em que pelo menos um anel é aromático). Eles são fundidos juntos ou conectados por uma ligação covalente. O termo "heteroarila" refere-se a uma arila (ou anel) contendo 1 a 4 heteroátomos. Em uma modalidade típica, o heteroátomo é selecionado do grupo que consiste em B, N, O, e S em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. O grupo heteroari-

la pode ser conectado à parte restante de uma molécula por um heteroátomo. Exemplos irrestritos de arila ou heteroarila incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenila-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzoimidazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalila, 5-quinoxalila, 3-quinolila e 6-quinolila. Um substituinte de qualquer um do sistema de anel de arila e heteroarila anterior é selecionado dos substituintes aceitáveis descritos abaixo.

[0059] Por uma questão de brevidade, quando usado em combinação com outros termos (por exemplo, arilóxi, ariltio, arilalquila), a arila inclui o anel de arila e heteroarila como definido acima. Portanto, o termo "arilalquila" é pretendido incluir aqueles grupos nos quais uma arila é ligada a uma alquila (por exemplo, benzila, feniletila, piridilmetila, etc.), incluindo aquelas alquilas em que um átomo de carbono (tal como metileno) foi substituído por, por exemplo, um átomo de oxigênio, tais como fenoximetila, 2-piridiloximetil-3-(1-naftóxi) propila, etc..

[0060] O termo "grupo de saída" refere-se a um grupo funcional ou átomo que pode ser substituído por outro grupo funcional ou átomo por uma reação de substituição (por exemplo, reação de substituição nucleofílica). Por exemplo, grupos de saída representativos incluem: triflato; cloro, bromo, iodo; sulfonato, tais como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzeno sulfonato, *p*-tosilato etc.; acilóxi, tal como acetóxi, trifluoroacetóxi e assim por diante.

[0061] O termo "grupo protetor" inclui, porém, não está limitado a "grupo protetor de amino", "grupo protetor de hidróxi" ou "grupo protetor de mercapto". O termo "grupo protetor de amino" refere-se a um grupo protetor adequado para impedir as reações laterais que ocorrem

na posição de nitrogênio de um grupo amino. Um grupo protetor de amino representativo inclui, porém, não está limitado à: formila; acila, tal como alcanoíla (tal como acetila, tricloroacetila ou trifluoroacetila); alcóxicarbonila, tal como terc-butoxicarbonil (Boc); aril metóxicarbonila, tal como benzóxicarbonila (Cbz) e 9-fluorenilmetóxicarbonila (Fmoc); arilmetila, tais como benzila (Bn), trifenilmetila (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metila; silila, tais como trimetilsilila (TMS) e terc-butildimetilsilila (TBS), etc.. O termo "grupo protetor de hidróxi" refere-se a um grupo protetor adequado para prevenir as reações laterais de um grupo hidróxi. Um grupo protetor hidróxi representativo, inclui, porém, não está limitado à: alquila, tais como metila, etila, e terc-butila; acila, tal como alcanoíla (tal como acetila); aril metila, tais como benzila (Bn), p-metoxibenzila (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm) e difenilmetila (difenilmetila, DPM); silila, tais como trimetilsilila (TMS) e terc-butildimetilsilila (TBS), etc..

[0062] O composto da presente invenção pode ser preparado por muitos métodos sintéticos conhecidos por uma pessoa versada na técnica, incluindo as modalidades específicas listadas abaixo e sua combinação com outros métodos sintéticos químicos e alternativos equivalentes conhecidos por uma pessoa versada na técnica, e as modalidades preferidas incluem, porém, não são limitadas aos exemplos da presente invenção.

[0063] Os solventes usados na invenção podem ser comercialmente obtidos.

[0064] As seguintes abreviações são aqui usadas: aq representa água; HATU representa hexafluorofosfato de O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio; EDC representa cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperbenzoico; eq representa equivalente, igual-quantitativo; CDI representa carbonil diimidazol; DCM representa diclorometano; PE re-

presenta éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropila; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etila; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benzoxicarbonila, um grupo protetor de amino; BOC representa terc-butoxicarbonila, um grupo protetor de amino; HOAc representa ácido acético; NaCNBH<sub>3</sub> representa cianoboroidreto de sódio; r.t. representa temperatura ambiente; O/N representa durante a noite; THF representa tetra-hidrofurano; Boc<sub>2</sub>O representa dicarbonato de di-terc-butila; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl<sub>2</sub> representa cloreto de tionila; CS<sub>2</sub> representa dissulfeto de carbono; TsOH representa ácido *p*-tolueno sulfônico; NFSI representa *N*-fluorobenzenossulfonimida; NCS representa *N*-clorossucinimida; *n*-Bu<sub>4</sub>NF representa fluoreto de tetrabutlamônio; *i*PrOH representa 2-propanol; NBS representa *N*-bromossucinimida; AIBN representa 2,2'-azo *bisisobutironitrila*; BTC representa trifosgênio; mp representa ponto de fusão.

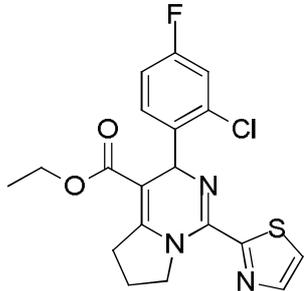
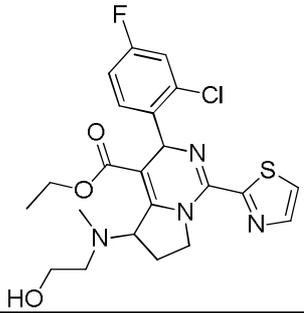
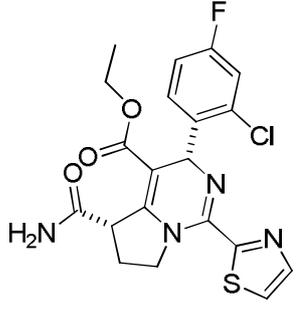
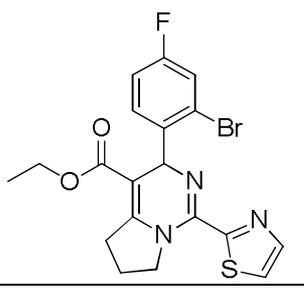
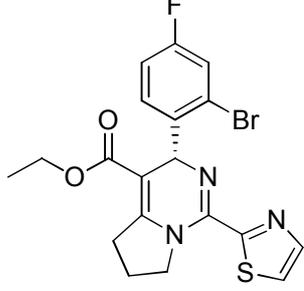
[0065] O compostos são designados manualmente ou pelo *software* ChemDraw<sup>®</sup>, e compostos comercialmente disponíveis são designados de acordo com os catálogos de fornecedores.

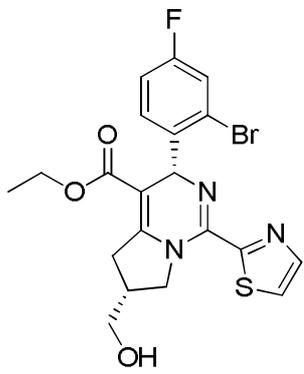
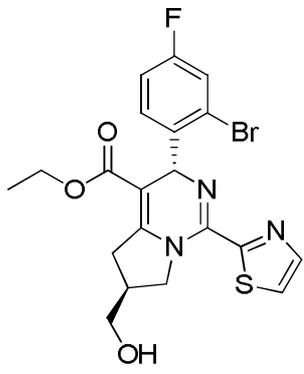
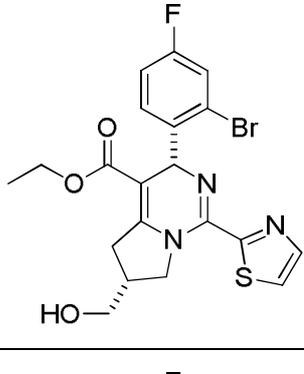
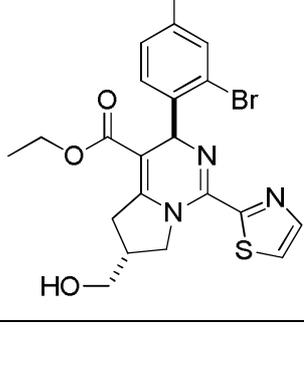
### **Compostos alvo dos Exemplos Específicos e Conclusões de Suas Ações Inibidoras sobre o DNA de HBV:**

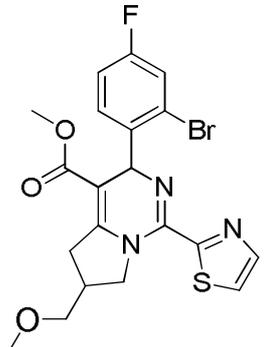
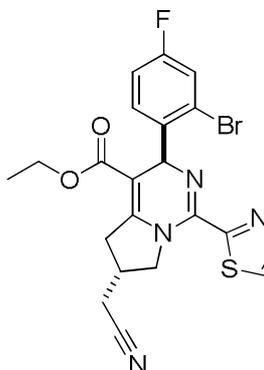
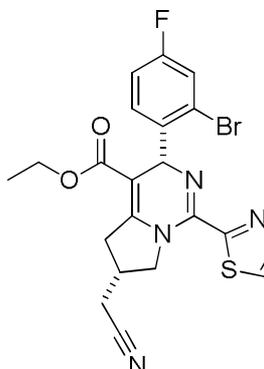
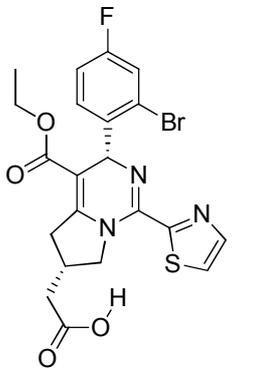
[0066] Definição de bioatividade: A: EC<sub>50</sub> ≤100 nM; B: 100 nM < EC<sub>50</sub> ≤500 nM; C: 500 nM < EC<sub>50</sub> ≤1000 nM; D: 1000 nM < EC<sub>50</sub> ≤ 5000 nM;

[0067] Conclusão: o composto da invenção mostra ações significativamente inibidoras sobre o DNA de HBV.

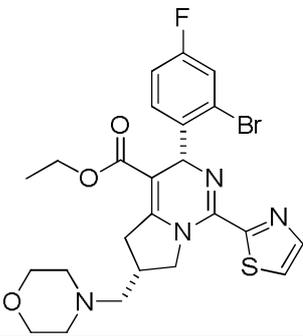
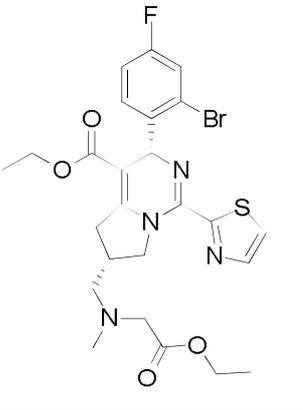
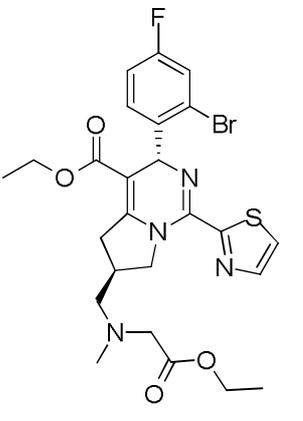
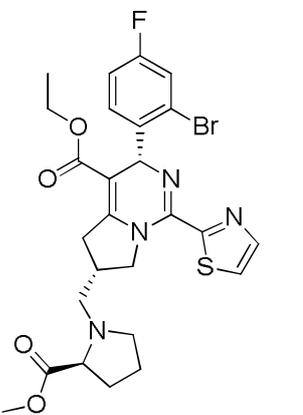
### **Uma Lista de Compostos Alvo dos Exemplos e Suas Ações Inibidoras sobre o DNA de HBV (Bioatividades Iguais a Tabela 2)**

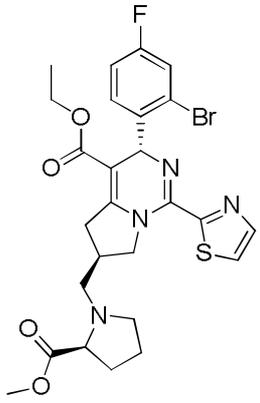
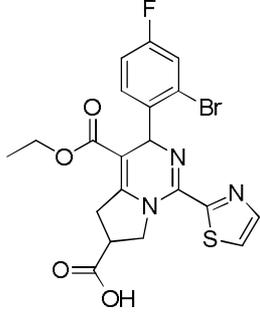
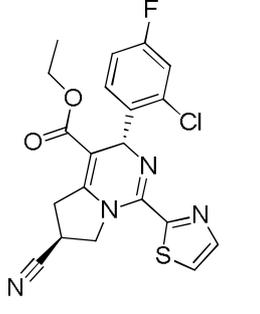
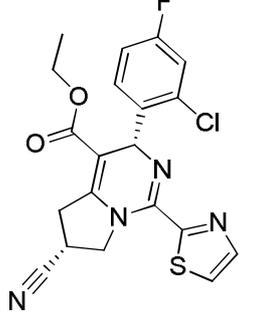
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
1		racêmica	B
2		racêmica	D
3		cis-racêmica	B
4		racêmica	B
5		opticamente pura	B

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
6		opticamente pura	A
7		opticamente pura	B
8		cis-racêmica	B
9		trans-racêmica	B

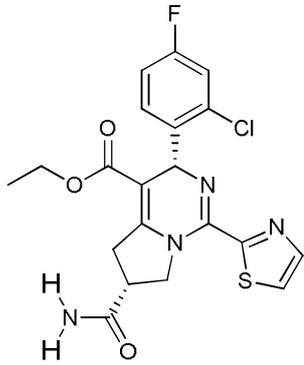
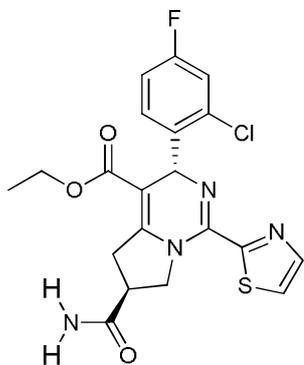
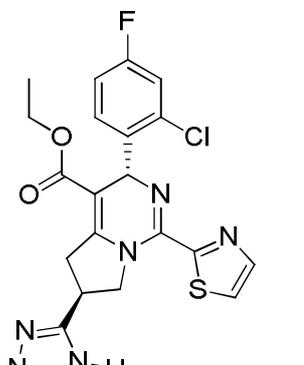
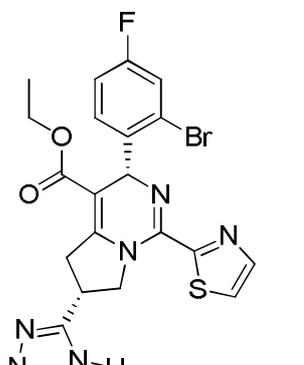
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
10		racêmica	D
11		trans-racêmica	D
12		cis-racêmica	B
13		opticamente pura	B

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
14		opticamente pura	C
15		opticamente pura	B
16		opticamente pura	D
17		trans-racêmica	D

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
18		cis-racêmica	D
19		opticamente pura	D
20		opticamente pura	D
21		opticamente pura	D

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
22		opticamente pura	D
23		racêmica	D
24		opticamente pura	C
25		opticamente pura	D

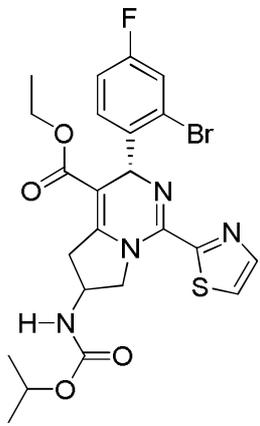
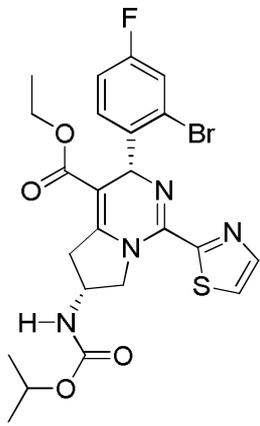
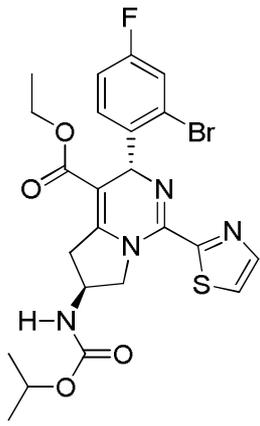
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
26		trans-racêmica	C
27		cis-racêmica	B
28		trans-racêmica	B
29		cis-racêmica	B

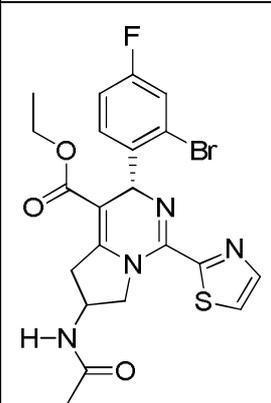
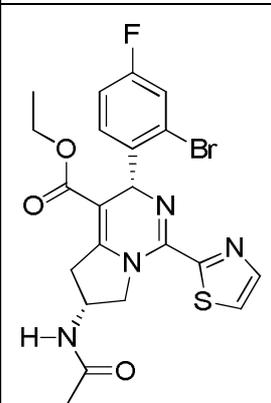
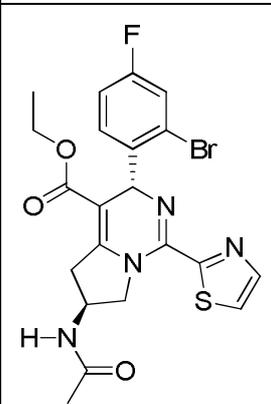
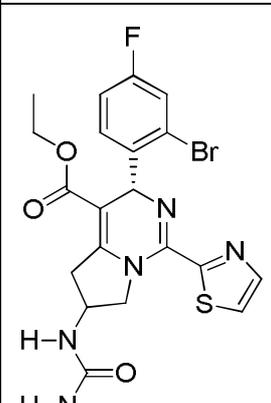
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
30		opticamente pura	B
31		opticamente pura	B
32		opticamente pura	D
33		opticamente pura	D

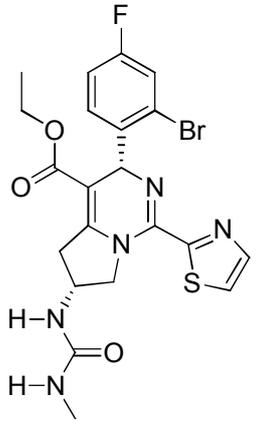
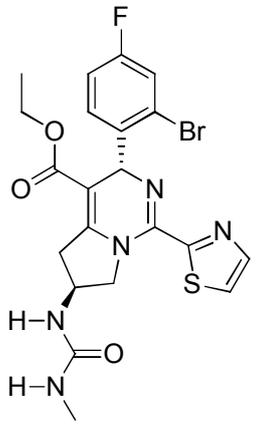
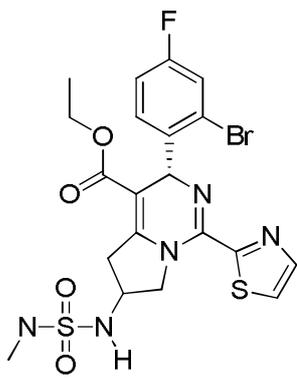
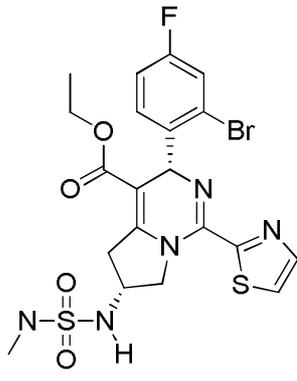
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
34		opticamente pura	B
35		opticamente pura	D
36		opticamente pura	C
37		opticamente pura	D

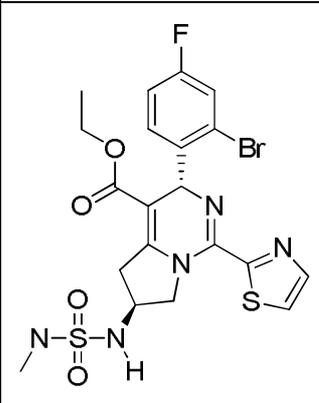
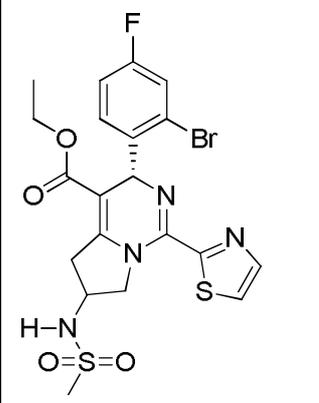
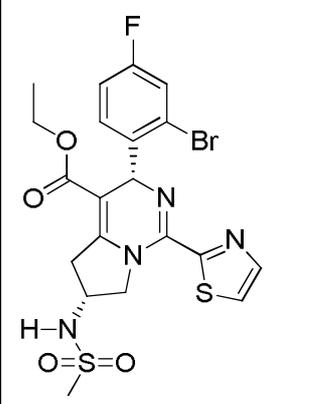
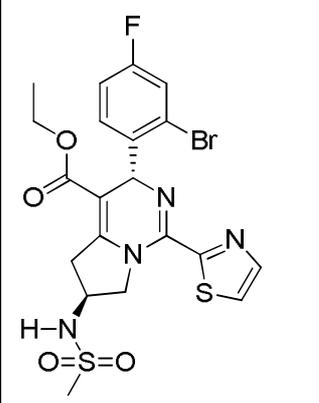
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
38		opticamente pura	A
39		opticamente pura	A
40		opticamente pura	D
41		opticamente pura	D

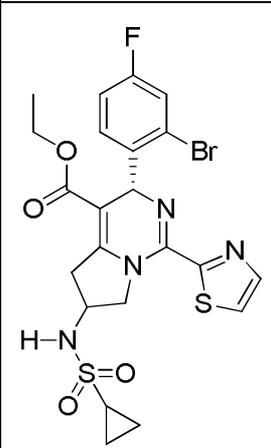
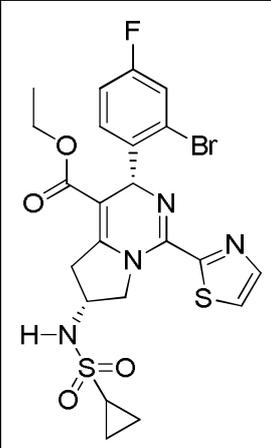
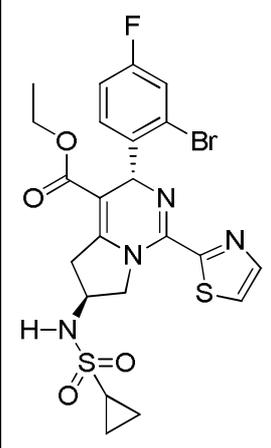
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
42		racêmica	A
43		opticamente pura	B
44		opticamente pura	A

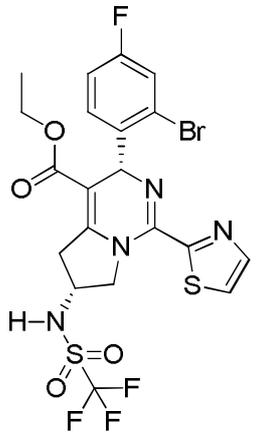
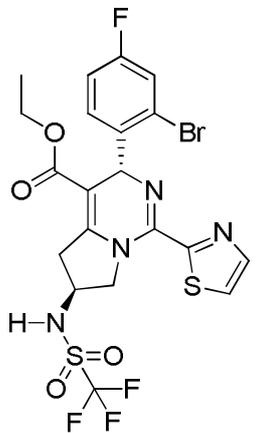
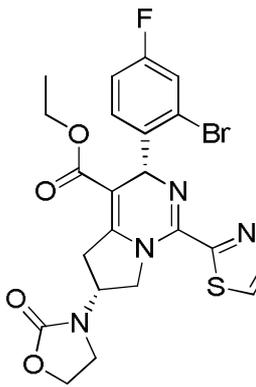
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
45		racêmica	A
46		opticamente pura	B
47		opticamente pura	A

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
48		racêmica	B
49		opticamente pura	B
50		opticamente pura	D
51		racêmica	B

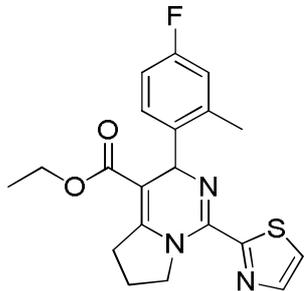
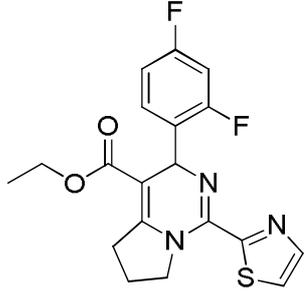
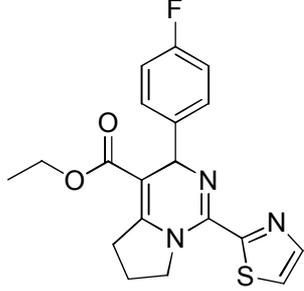
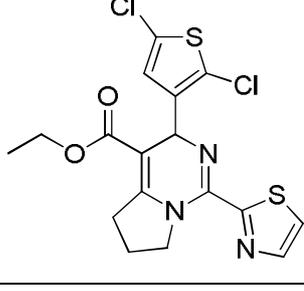
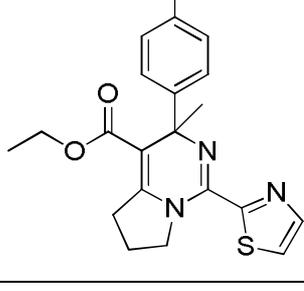
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
52		opticamente pura	C
53		opticamente pura	A
54		racêmica	A
55		opticamente pura	A

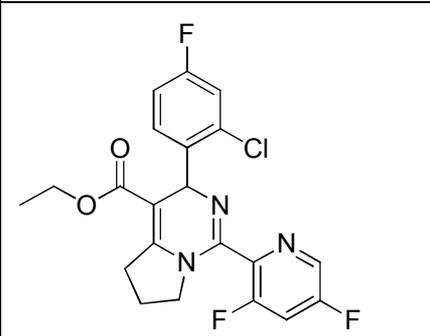
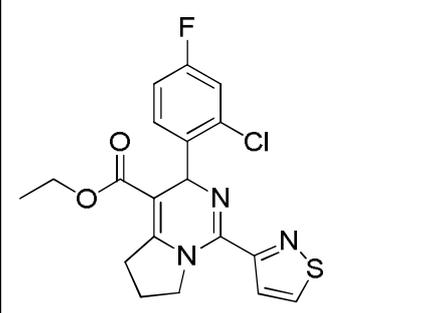
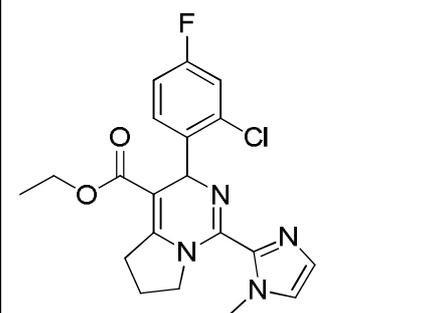
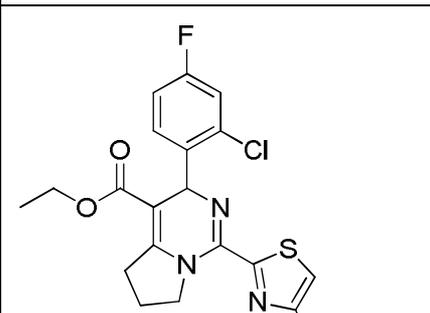
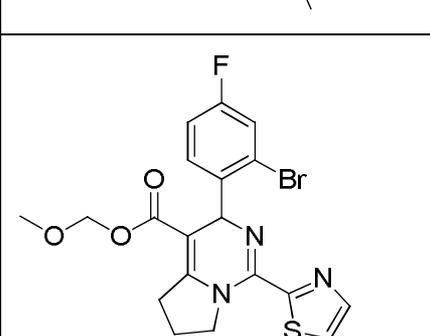
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
56		opticamente pura	A
57		racêmica	A
58		opticamente pura	A
59		opticamente pura	A

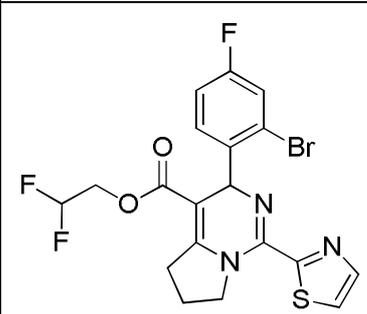
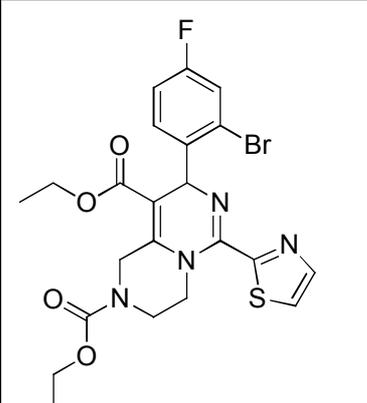
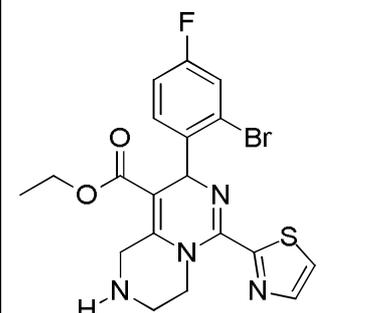
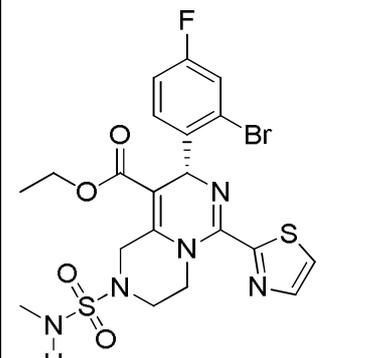
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
60		racêmica	A
61		opticamente pura	A
62		opticamente pura	A

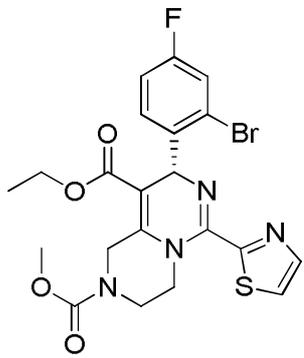
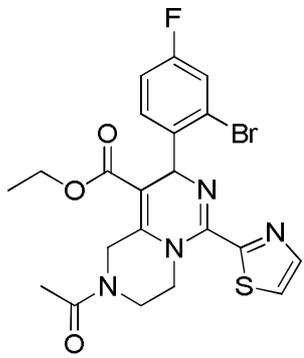
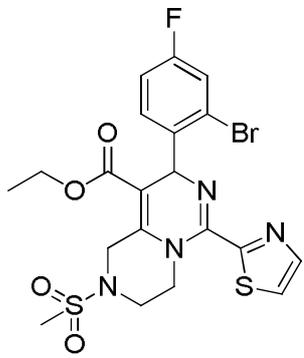
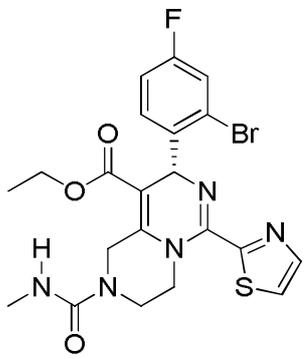
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
63		opticamente pura	B
64		opticamente pura	B
65		opticamente pura	B

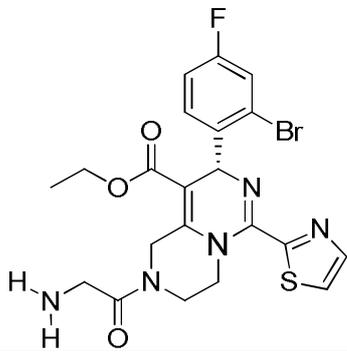
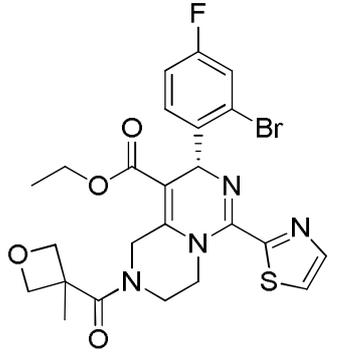
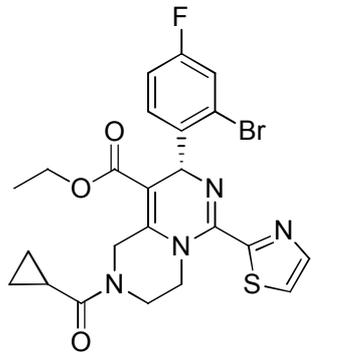
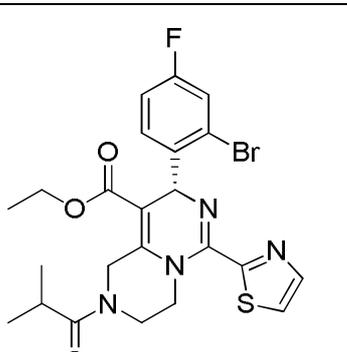
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
66		opticamente pura	B
67		racêmica	B
68		racêmica	D
69		racêmica	B
70		racêmica	B

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
71		racêmica	B
72		racêmica	C
73		racêmica	D
74		racêmica	D
75		racêmica	D

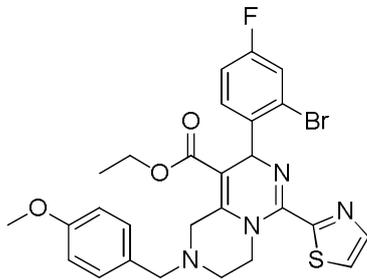
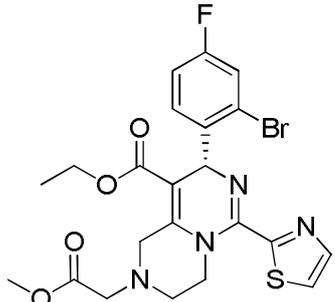
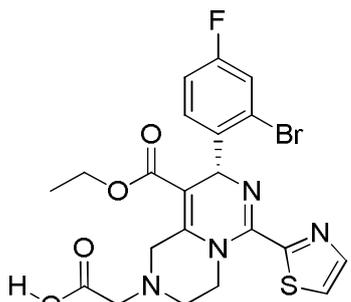
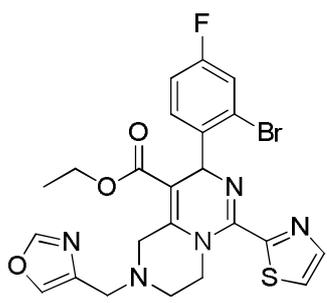
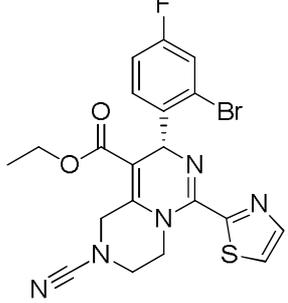
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
76		racêmica	D
77		racêmica	D
78		racêmica	D
79		racêmica	D
80		racêmica	D

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
81		racêmica	D
82		opticamente pura	B
83		racêmica	D
84		opticamente pura	B

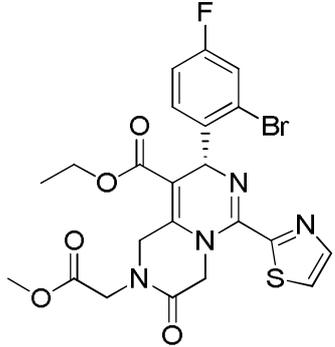
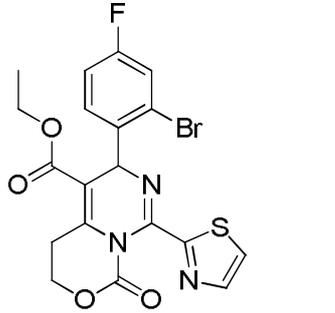
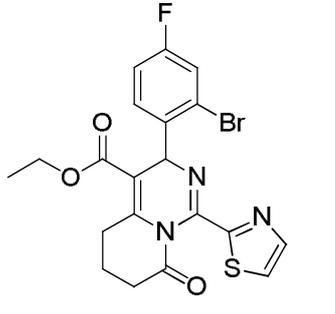
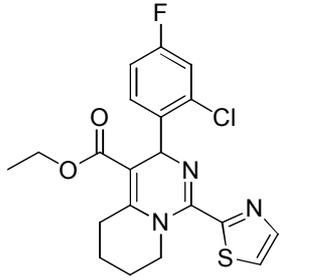
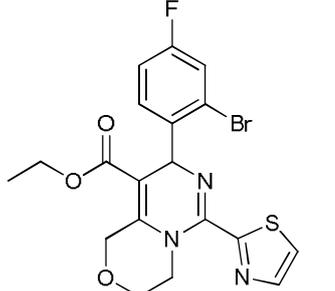
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
85		opticamente pura	B
86		racêmica	C
87		racêmica	C
88		opticamente pura	C

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
89		opticamente pura	D
90		opticamente pura	B
91		opticamente pura	B
92		opticamente pura	A

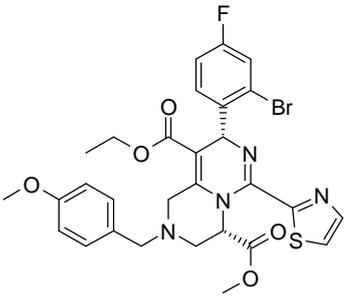
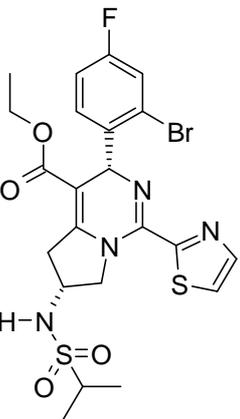
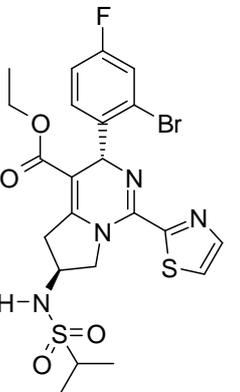
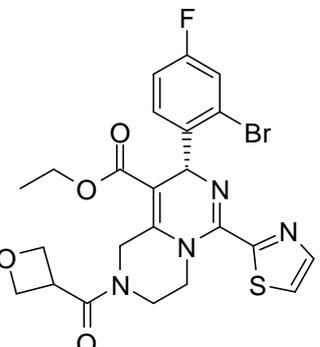
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
93		opticamente pura	B
94		opticamente pura	D
95		racêmica	B
96		racêmica	D

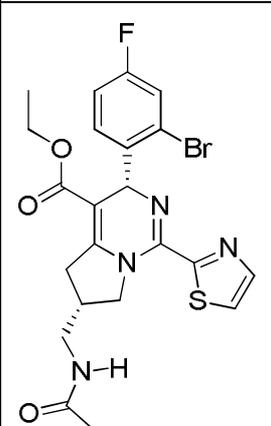
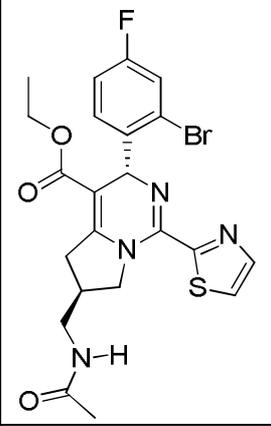
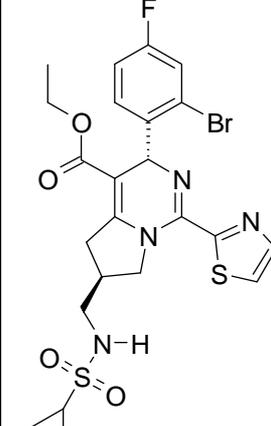
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
97		racêmica	D
98		opticamente pura	D
99		opticamente pura	D
100		opticamente pura	D
101		opticamente pura	C

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
102		opticamente pura	C
103		opticamente pura	B
104		racêmica	D
105		racêmica	C

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOATIVIDADE
106		opticamente pura	D
107		racêmica	B
108		racêmica	D
109		racêmica	D
110		racêmica	D

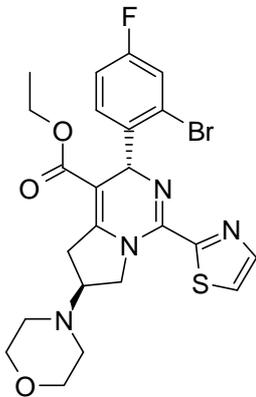
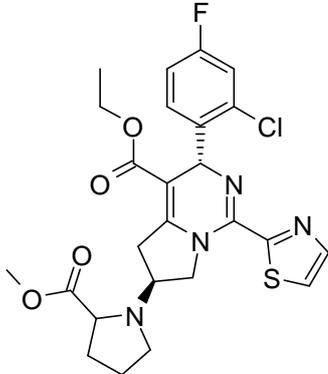
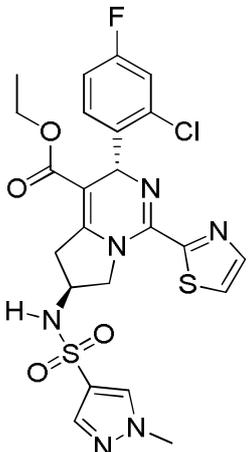
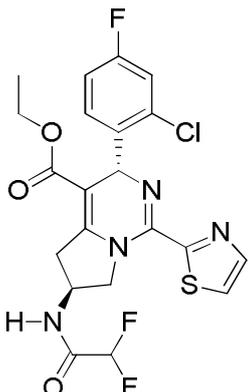
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
111		racêmica	D
112		racêmica	D
113		opticamente pura	B
114		opticamente pura	B

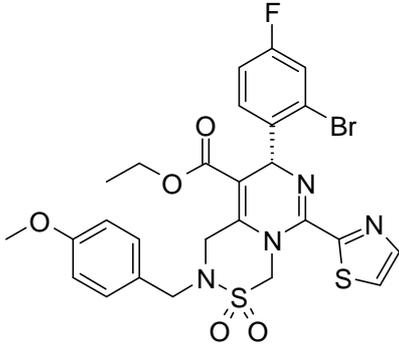
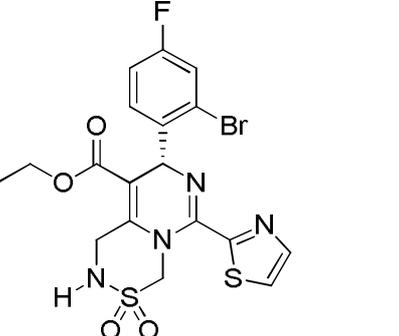
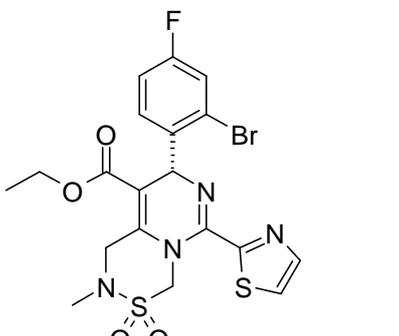
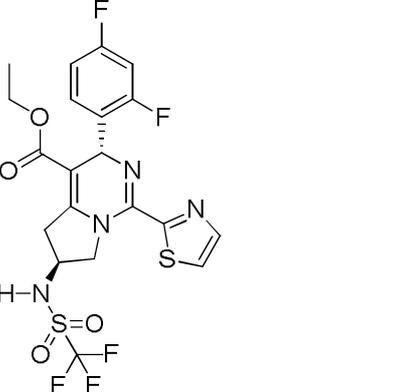
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
115		opticamente pura	B
116		opticamente pura	A
117		opticamente pura	A
118		opticamente pura	B

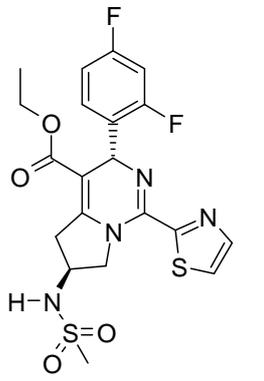
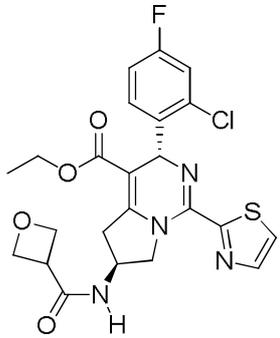
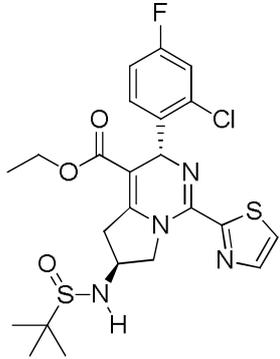
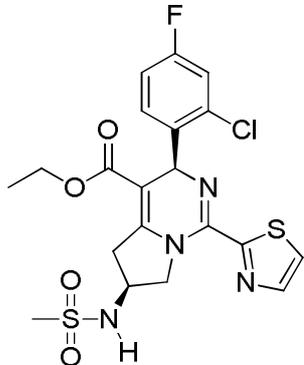
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
119		opticamente pura	A
120		opticamente pura	A
121		opticamente pura	A

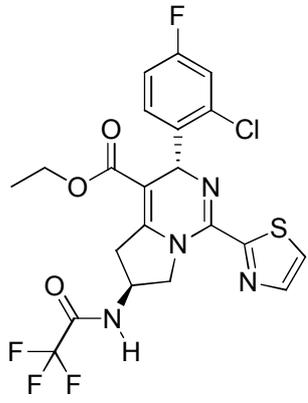
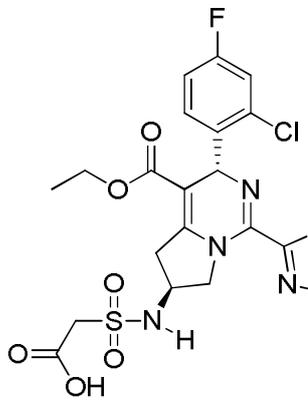
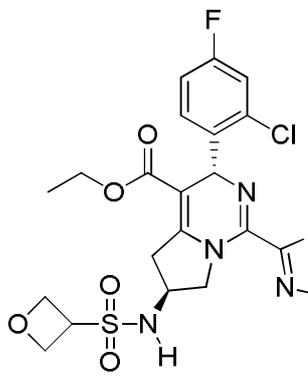
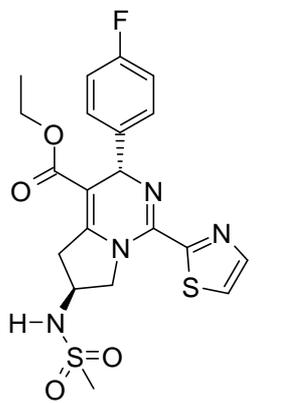
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
122		opticamente pura	D
123		opticamente pura	A
124		opticamente pura	A
125		opticamente pura	A

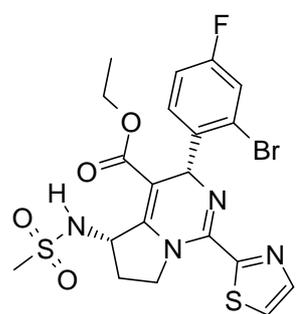
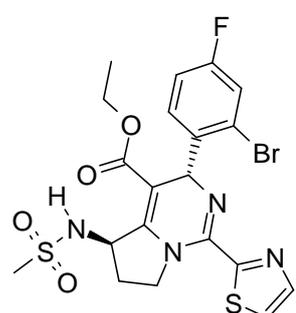
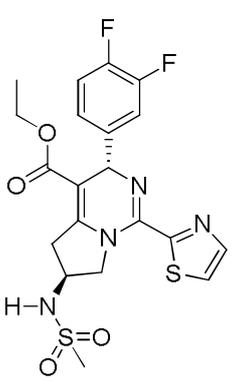
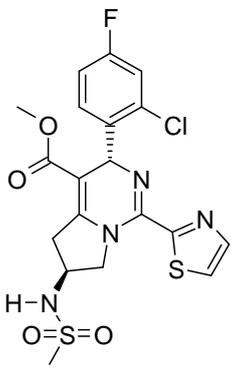
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
126		opticamente pura	A
127		opticamente pura	A
128		opticamente pura	A
129		opticamente pura	A

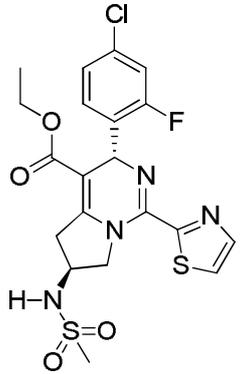
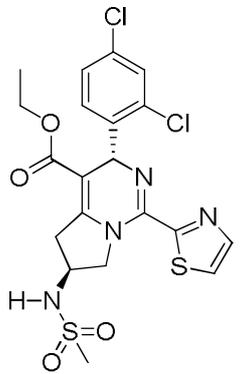
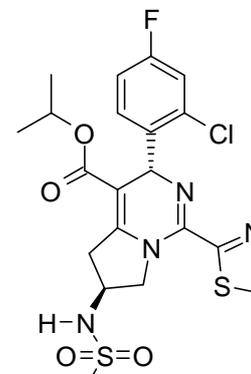
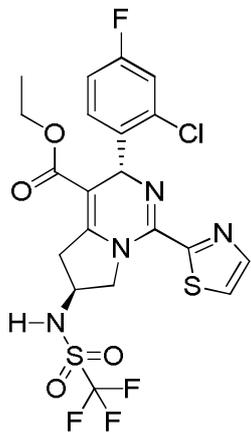
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
130		opticamente pura	A
131		opticamente pura	D
132		opticamente pura	A
133		opticamente pura	B

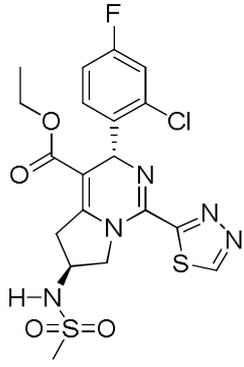
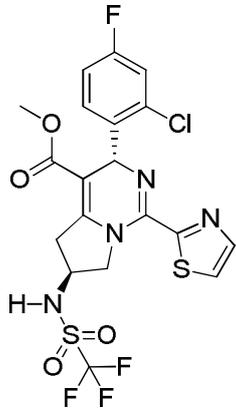
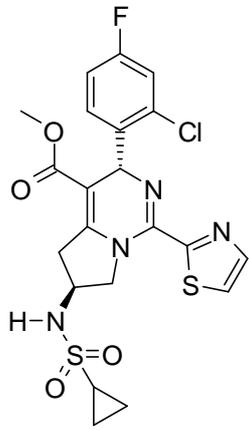
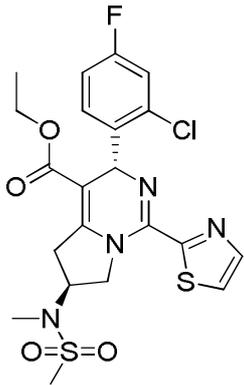
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
134		opticamente pura	D
135		opticamente pura	C
136		opticamente pura	C
137		opticamente pura	D

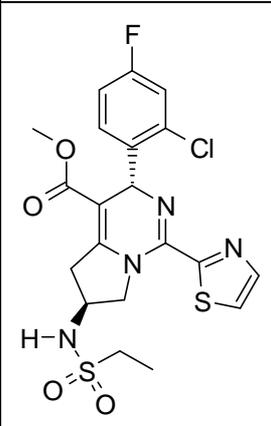
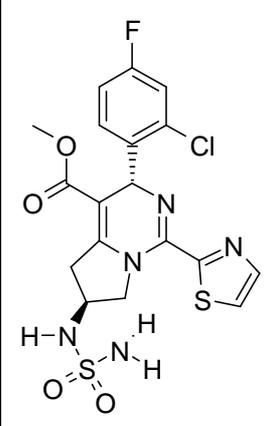
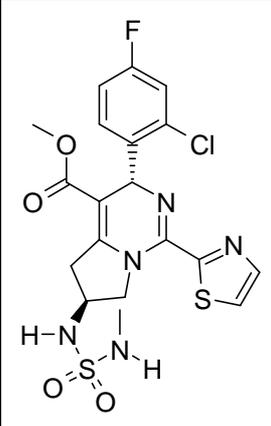
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
138		opticamente pura	A
139		opticamente pura	D
140		opticamente pura	C
141		opticamente pura	C

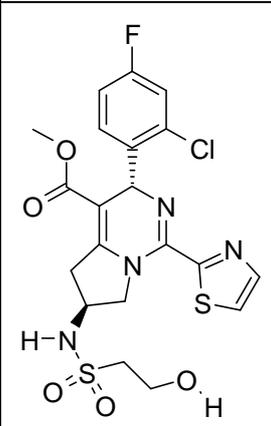
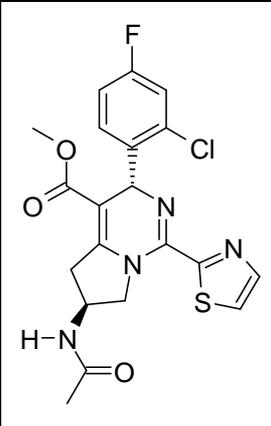
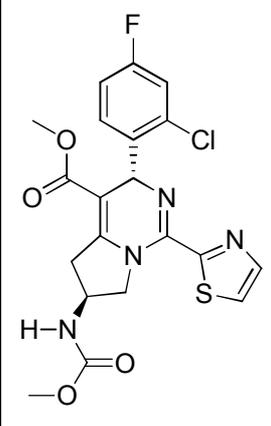
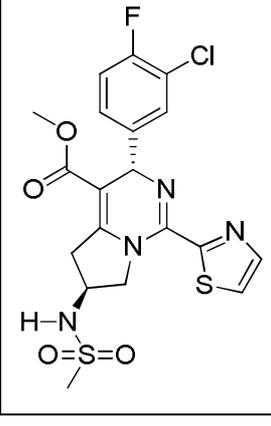
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
142		opticamente pura	B
143		opticamente pura	B
144		opticamente pura	A
145		opticamente pura	C

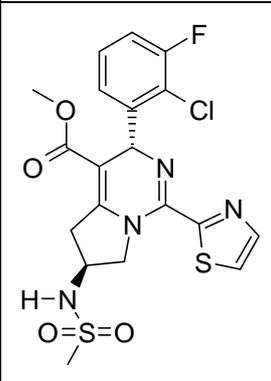
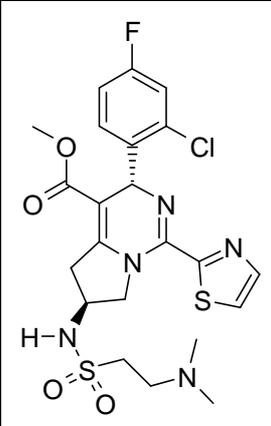
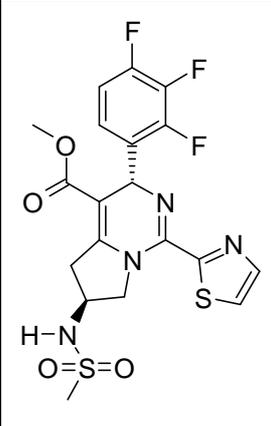
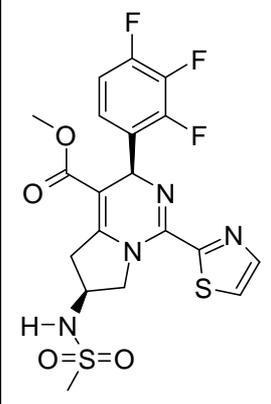
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
146		opticamente pura	D
147		opticamente pura	D
148		opticamente pura	B
149		opticamente pura	A

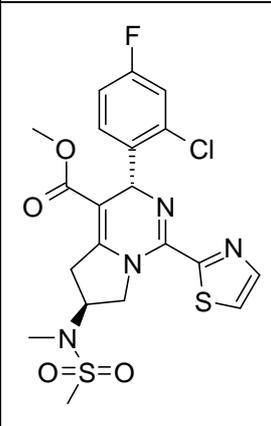
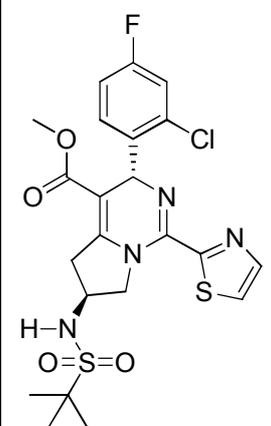
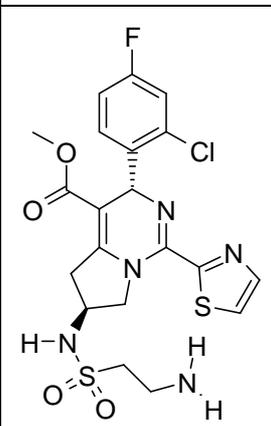
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
150		opticamente pura	B
151		opticamente pura	A
152		opticamente pura	B
153		opticamente pura	A

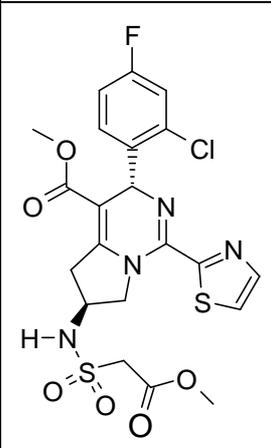
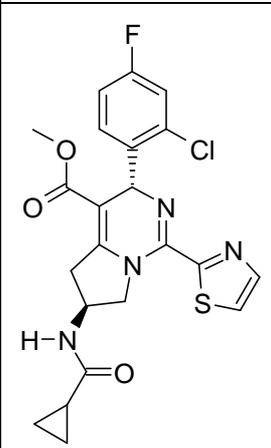
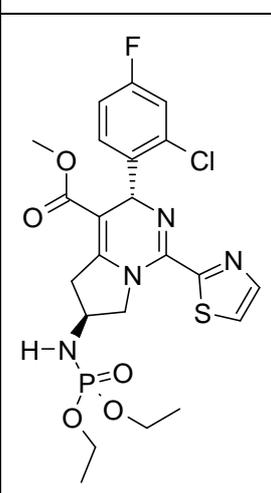
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
154		opticamente pura	B
155		opticamente pura	A
156		opticamente pura	A
157		opticamente pura	A

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
158		opticamente pura	A
159		opticamente pura	A
160		opticamente pura	A

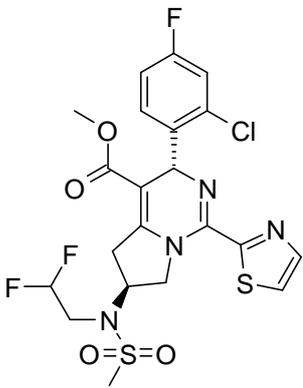
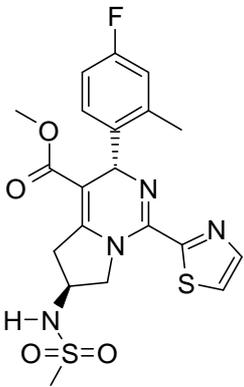
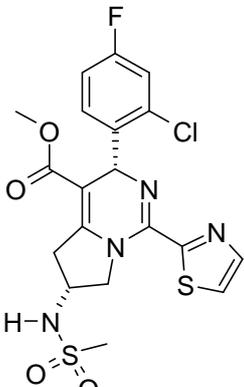
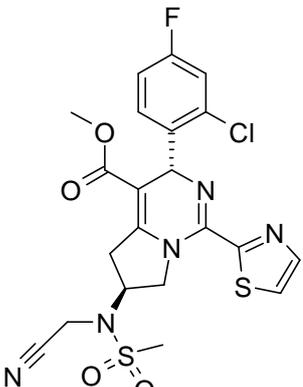
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
161	 <chem>COC(=O)C1=C(C2=CC=C(C=C2)C(F)=CCl)N3CCN(C3)C4=CN=C4NS(=O)(=O)CCO</chem>	opticamente pura	A
162	 <chem>COC(=O)C1=C(C2=CC=C(C=C2)C(F)=CCl)N3CCN(C3)C4=CN=C4NC(=O)C</chem>	opticamente pura	B
163	 <chem>COC(=O)C1=C(C2=CC=C(C=C2)C(F)=CCl)N3CCN(C3)C4=CN=C4NC(=O)OC</chem>	opticamente pura	A
164	 <chem>COC(=O)C1=C(C2=CC=C(C=C2)C(F)=CCl)N3CCN(C3)C4=CN=C4NS(=O)(=O)C</chem>	opticamente pura	D

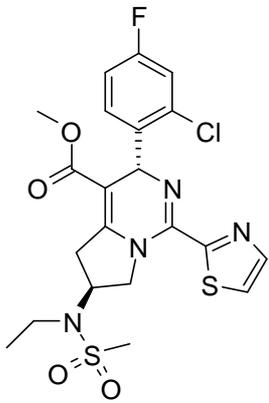
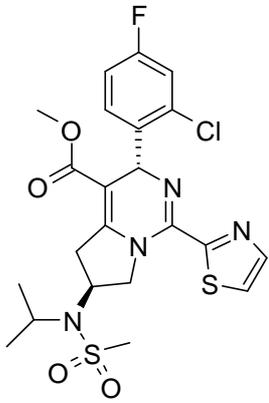
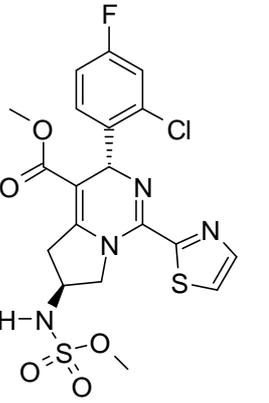
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOATIVIDADE
165		opticamente pura	A
166		opticamente pura	A
167		opticamente pura	A
168		opticamente pura	B

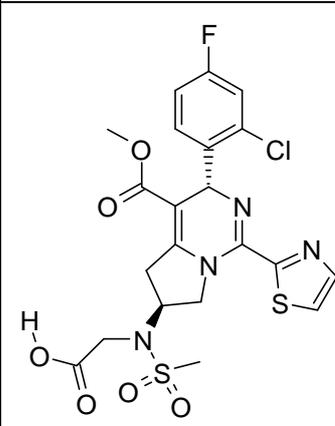
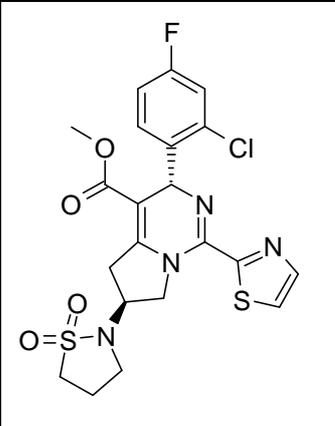
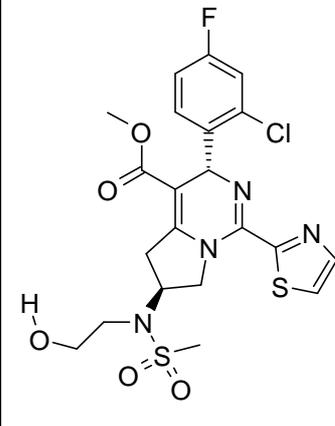
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
169		opticamente pura	A
170		opticamente pura	A
171		opticamente pura	A

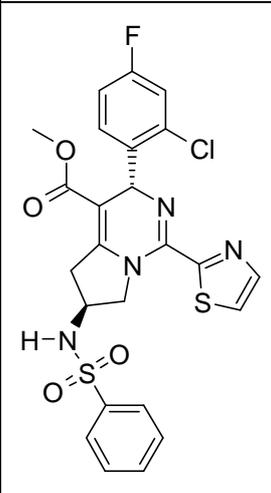
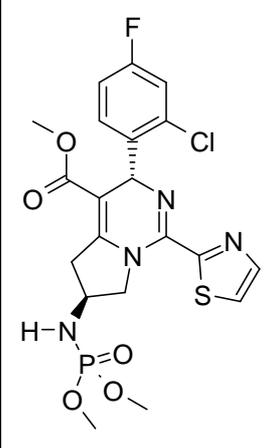
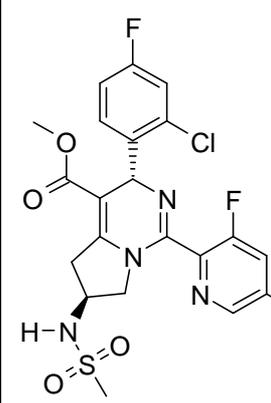
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
172		opticamente pura	A
173		opticamente pura	A
174		opticamente pura	B

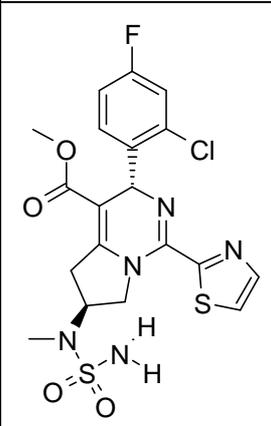
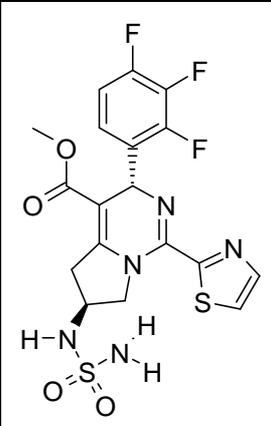
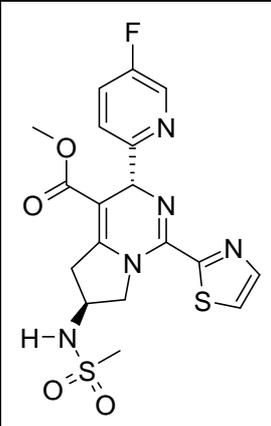
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
175		opticamente pura	D
176		opticamente pura	D
177		opticamente pura	A
178		opticamente pura	B

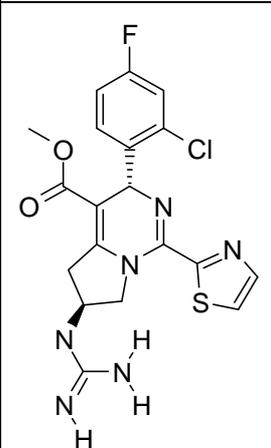
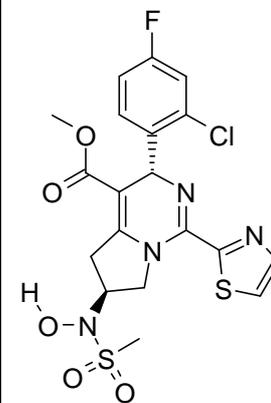
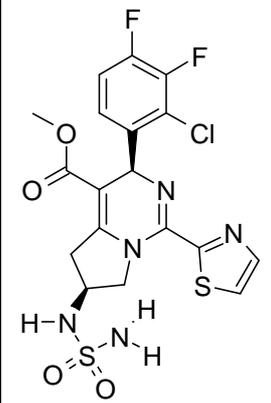
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
179		opticamente pura	B
180		opticamente pura	A
181		opticamente pura	A
182		opticamente pura	A

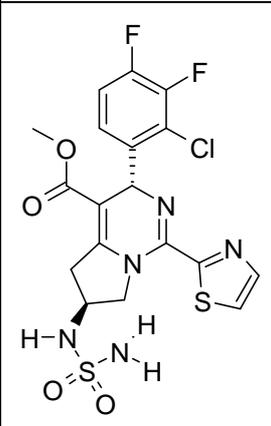
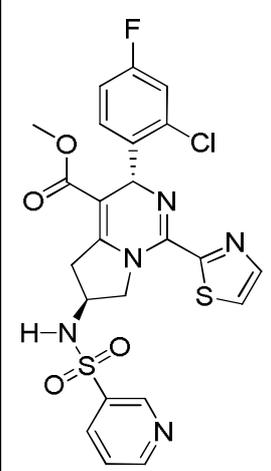
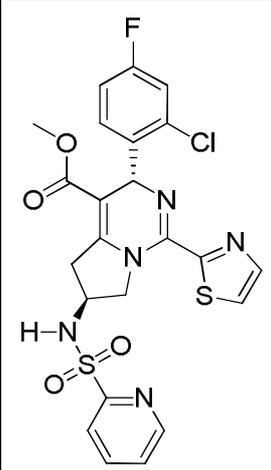
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
183		opticamente pura	A
184		opticamente pura	B
185		opticamente pura	A

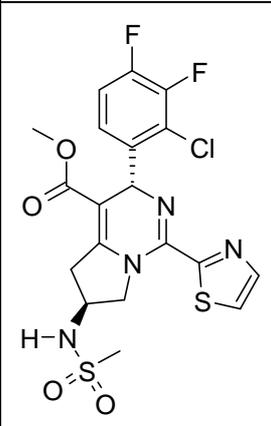
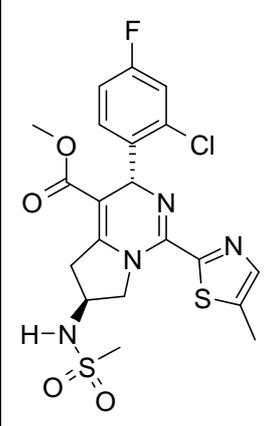
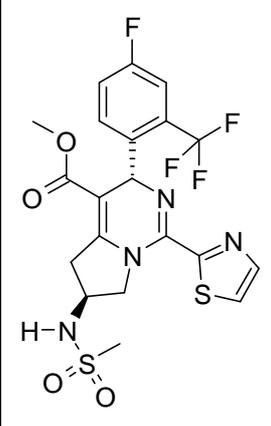
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
186		opticamente pura	D
187		opticamente pura	A
188		opticamente pura	A

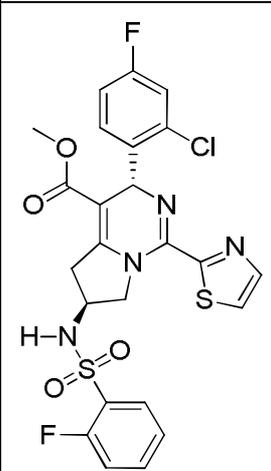
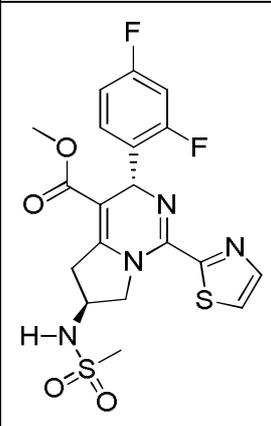
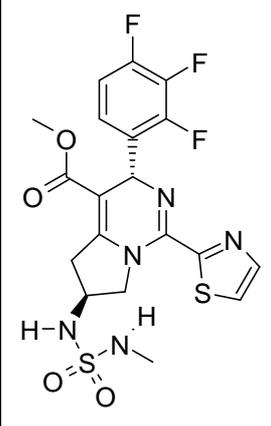
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
189		opticamente pura	A
190		opticamente pura	B
191		opticamente pura	A

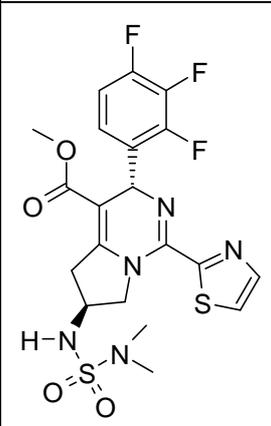
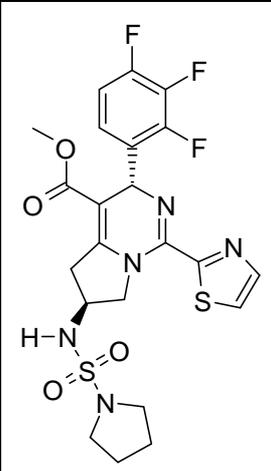
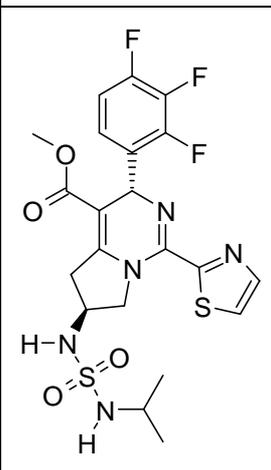
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
192		opticamente pura	A
193		opticamente pura	A
194		opticamente pura	D

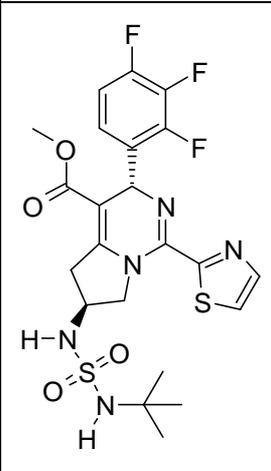
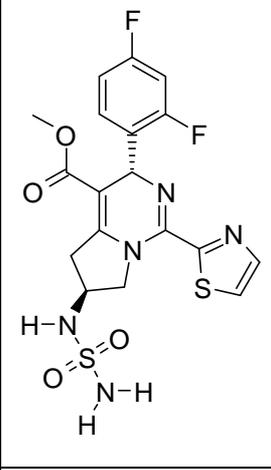
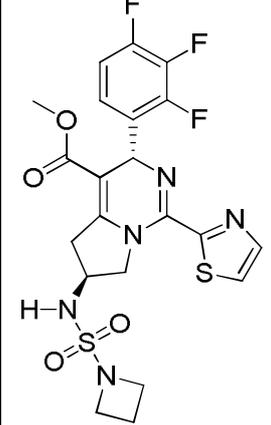
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
195		opticamente pura	D
196		opticamente pura	D
197		opticamente pura	D

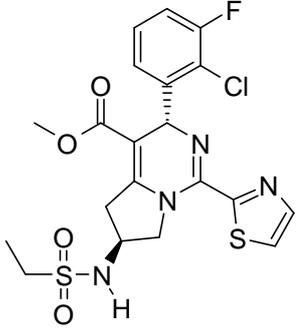
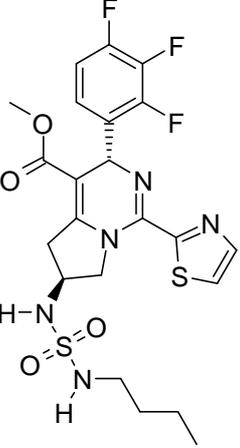
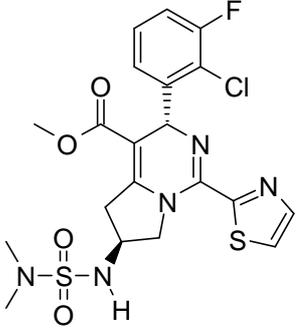
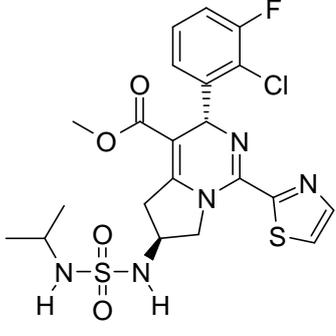
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
198		opticamente pura	A
199		opticamente pura	A
200		opticamente pura	A

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
201		opticamente pura	A
202		opticamente pura	B
203		opticamente pura	B

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
204		opticamente pura	A
205		opticamente pura	A
206		opticamente pura	A

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
207		opticamente pura	A
208		opticamente pura	A
209		opticamente pura	A

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
210		opticamente pura	A
211		opticamente pura	A
212		opticamente pura	B

EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
213		opticamente pura	A
214		opticamente pura	A
215		opticamente pura	A
216		opticamente pura	A

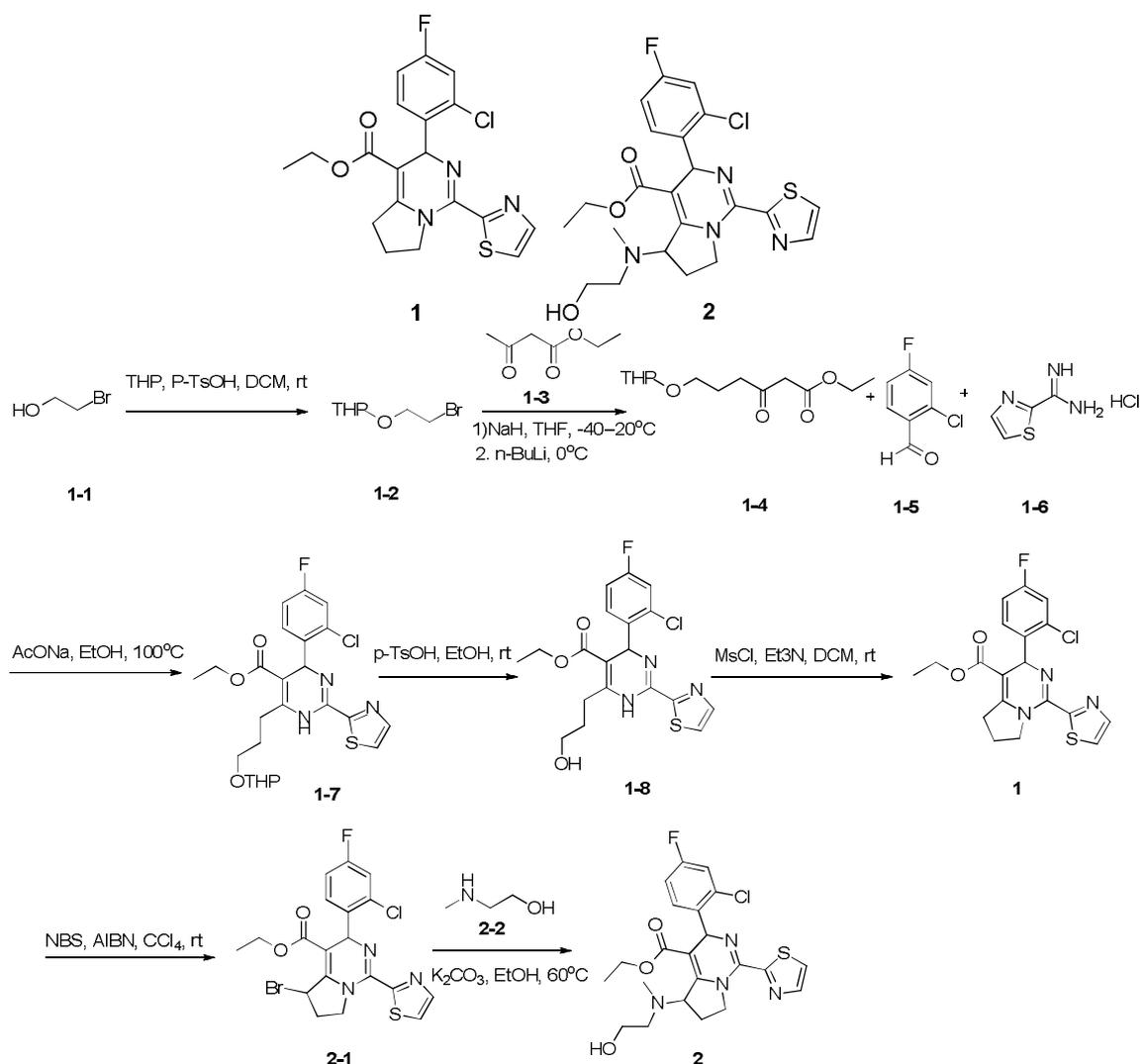
EXEMPLO	FÓRMULAS ESTRUTURAIS	ESTEREOQUÍMICA	BIOACTIVIDADE
217		opticamente pura	D
218		opticamente pura	A
219		opticamente pura	B
220		opticamente pura	A

### Modalidades

[0068] Os seguintes exemplos foram fornecidos para descrever a

invenção em mais detalhes, porém o escopo da invenção não estava limitado a isto.

### Exemplos 1, 2



### Etapa 1 (Síntese do composto 1-2)

[0069] O composto **1-1** (12,5 g, 100 mmols) foi dissolvido em metanol (30 mL), e THP (12,6 g, 150 mmols), *p*-TsOH (250 mg, 1,3 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente, agitando em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 30 : 1) para obter o produto **1-2**, rendimento: 80%.

[0070] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,68 (t, J=3,6 Hz, 1H), 4,03

(td,  $J=6,4, 11,2$  Hz, 1H), 3,90 (ddd,  $J=3,0, 8,4, 11,2$  Hz, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 3H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 4H).

#### Etapa 2 (Síntese do composto 1-4)

[0071] Hidreto de sódio (4,0 g, 100 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (30 mL), e **1-3** (9,4 g, 72 mmols) foi adicionado a  $-40^{\circ}\text{C}$ , agitando a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Com a temperatura sendo mantida constante, solução de *n*-butillítio (40 mL, 2,5 N) foi lentamente adicionada gota a gota, after adição gota a gota agitando a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. O composto **1-2** (10 g, 48 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (100 mL), e a solução foi lentamente adicionada gota a gota à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante duas horas, e a temperatura foi elevada para a temperatura ambiente agitando durante a noite. A mistura reacional foi extinguida com solução aquosa de cloreto de amônio saturada (1000 mL), e extraída com EtOAc (1000 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (1000 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidroso e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 20 : 1) para obter 7,0 g do produto **1-4**, rendimento: 56%.

[0072]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,50-4,61 (m, 1H), 4,20 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,69-3,89 (m, 2H), 3,32-3,57 (m, 4H), 2,58-2,75 (m, 2H), 1,91 (q,  $J=6,4$  Hz, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 3H).

#### Etapa 3 (Síntese do composto 1-7)

[0073] O composto **1-4** (4,3 g, 27 mmols) foi dissolvido em etanol (20 mL), e composto **1-5** (7,0 g, 27 mmols), composto **1-6** (8,8 g, 54 mmols), acetato de sódio (6,6 g, 81 mmols) foram adicionados. A temperatura da mistura reacional foi lentamente elevada para refluxo, e a

reação foi agitada sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com EtOAc (500 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (1000 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 5,0 g do produto **1-7** (sólido amarelo), rendimento: 61%.

[0074] LCMS (ESI) m/z: 508,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese do composto **1-8**)

[0075] O composto **1-7** (5,0 g, 10 mmols) foi dissolvido em etanol (250 mL), e *p*-TsOH (5,5 g, 30 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente, agitando em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada (200 mL), extraída com EtOAc (500 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água (300 mL x 3), secada em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 5,5 g do composto **1-8** bruto, rendimento: 85%.

[0076] LCMS(ESI) m/z: 423,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do Exemplo 1)

[0077] O composto **1-8** (5,5g, 13 mmols) foi dissolvido em DCM anidro (5 mL), e trietilamina (6,5 g, 65 mmol), cloreto de metanossulfonila (7,4 g, 39 mmols) foram adicionados a 0°C. Depois da adição, a mistura foi elevada para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi vertida em 300 mL de água e extraída com DCM (500 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas sequencialmente com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 2,0 g do Exemplo

**1**, rendimento: 47%.

[0078] dados de RMN do Exemplo 1:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,92 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,20-4,45 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,40 (ddd,  $J=3,6, 8,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,06 (td,  $J=9,2, 18,0$  Hz, 1H), 1,93-2,29 (m, 2H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[0079] LCMS (ESI)  $m/z$ : 405,9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

#### Etapa 6 (Síntese do composto **2-1**)

[0080] O composto **1** (800 mg, 1,96 mmol) foi dissolvido em tetraclorometano (20 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados NBS (528 mg, 3,0 mmols) e AIBN (3,2 mg, 0,02 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão, e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 400 mg do produto **2-1**, rendimento: 42%.

[0081]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77-7,88 (m, 1H), 7,34-7,48 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 1H), 6,87-7,00 (m, 1H), 6,17-6,25 (m, 1H), 6,00-6,08 (m, 1H), 4,99-5,12 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 3H).

#### Etapa 7 (Síntese do Exemplo **2**)

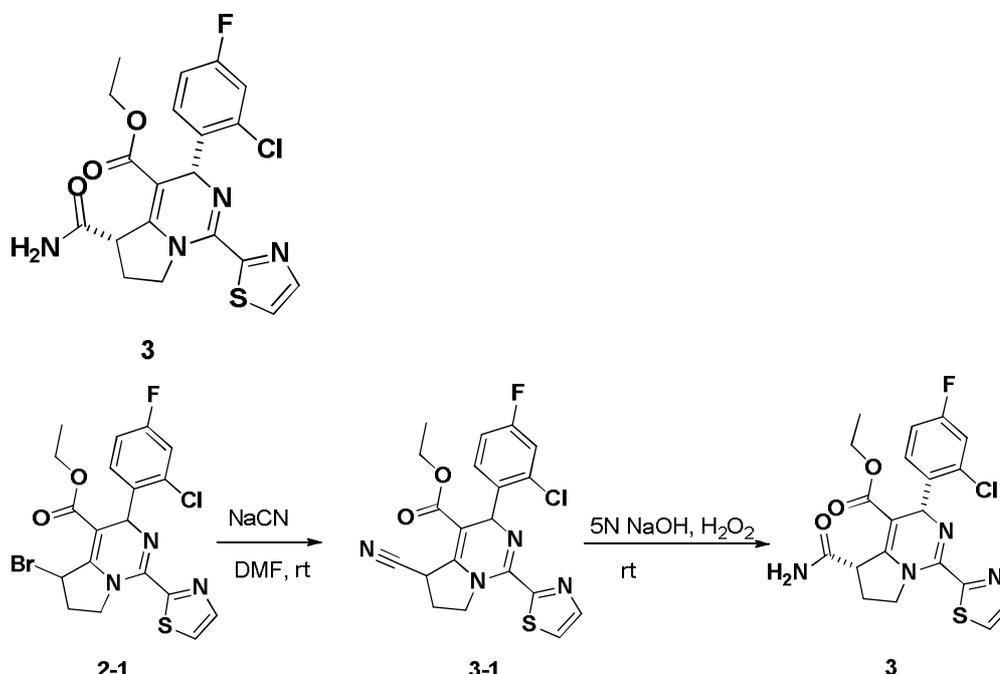
[0082] O composto **2-1** (150 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados composto **2-2** (69 mg, 0,9 mmol), carbonato de potássio (123 mg, 0,9 mmol). Depois da adição, a mistura foi elevada para 60°C e agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e extraído com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para

obter 47 mg do Exemplo 2, rendimento: 33%.

[0083] dados de RMN do Exemplo 2:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,92 (br. s., 1H), 4,38 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 4,04 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,54-3,79 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,74 (br. s., 1H), 2,31 (s., 3H), 2,01 (s, 1H), 1,02-1,12 (m, 3H).

[0084] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 3



#### Etapa 1 (Síntese do composto 3-1)

[0085] O composto **2-1** (150 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (3 mL), e NaCN (54 mg, 2,2 mmols) foi adicionado, agitando em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 50 mg do composto **3-1**, rendimento: 37%.

[0086] LCMS (ESI) m/z: 430,9 [M+H<sup>+</sup>].

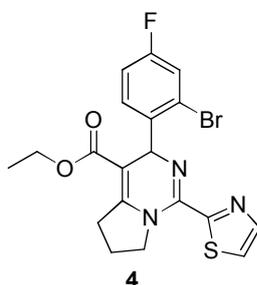
#### Etapa 2 (Síntese do Exemplo 3)

[0087] O composto **3-1** (50 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em etanol anidro (0,8 mL), e DMSO (0,2 mL), solução de NaOH (0,1 mL, 5N), oxidol (0,1 mL) foram adicionados, agitando em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 10 mg do Exemplo **3**, rendimento: 19%.

[0088] dados de RMN do Exemplo **3**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 4,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,00-4,17 (m, 2H), 2,72 (dd, J=6,0, 12,4 Hz, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,12 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0089] LCMS (ESI) m/z: 449,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Exemplo 4



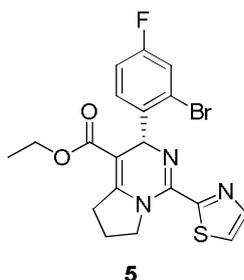
[0090] O Exemplo **4** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[0091] dados de RMN do Exemplo **4**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,79 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s,

1H), 4,19-4,43 (m, 2H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,40 (ddd, J=3,6, 8,4, 18,0 Hz, 1H), 3,06 (td, J=9,2, 18,0 Hz, 1H), 1,97-2,21 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0092] LCMS (ESI) m/z: 449,9 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 5

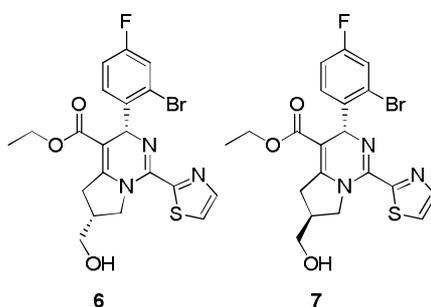


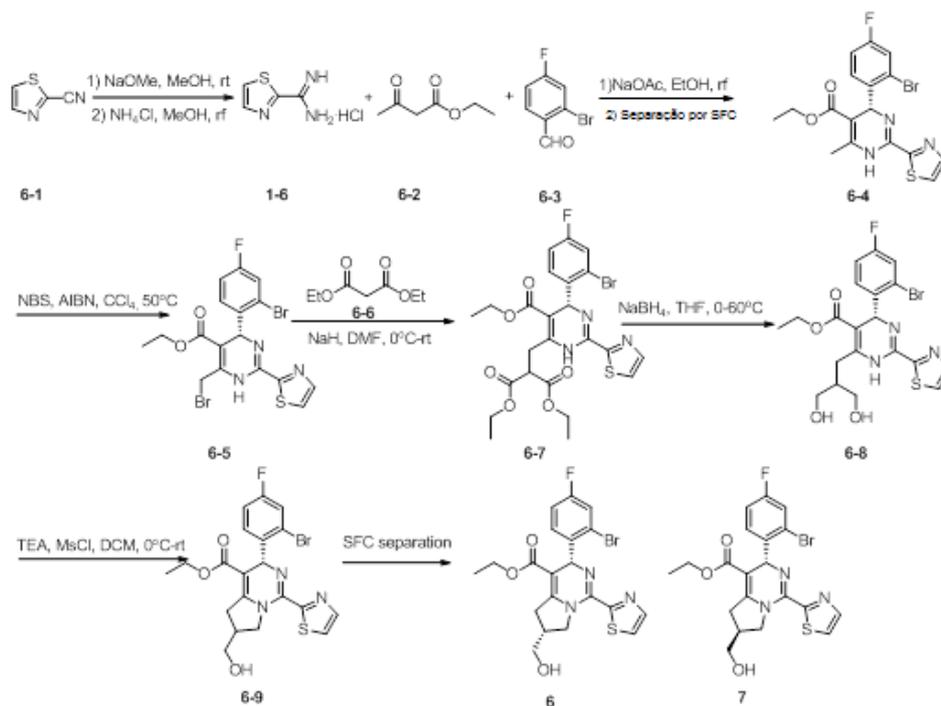
[0093] O Exemplo **5** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**, e obtido por separação por SFC Prep..

[0094] dados de RMN do Exemplo **5**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,79 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,19-4,43 (m, 2H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,40 (ddd, J=3,6, 8,4, 18,0 Hz, 1H), 3,06 (td, J=9,2, 18,4 Hz, 1H), 1,97-2,21 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0095] LCMS (ESI) m/z: 449,9 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 6, 7





### Etapa 1 (Síntese do composto 1-6)

[0096] O composto **6-1** (6,0 g, 54,5 mmols) foi dissolvido em metanol (20 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado metóxido de sódio em porções (2,9 g, 54,5 mmols), agitando em temperatura ambiente durante 3 horas. Cloreto de amônio (11,7 g, 218 mmols) foi adicionado em porções na mistura reacional. Depois da adição, a temperatura foi lentamente elevada para refluxo, e a reação foi agitada sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto **1-6** como sólido branco, o produto foi usado diretamente na próxima reação sem purificação, rendimento: 80%.

[0097] LCMS (ESI) m/z: 128,2 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese do composto 6-4)

[0098] O composto **1-6** (2,0 g, 12,2 mmols) foi dissolvido em etanol (50 mL), e composto **6-2** (0,98 mL, 9,8 mmols), composto **6-3** (2,0 g, 9,8 mmols), acetato de sódio (1,0 g, 12,2 mmols) foram adicionados. A temperatura da mistura reacional foi lentamente elevada para refluxo,

agitando sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e em seguida EtOAc (100 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (100 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) e separado por SFC para obter o composto **6-4** como sólido amarelo, rendimento: 40%.

[0099]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,88 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,22 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,92 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,06-0,97 (m, 3H).

[00100] LCMS (ESI)  $m/z$ : 425,8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Etapa 3 (Síntese do composto **6-5**)

[00101] O composto **6-4** (2,08 g, 4,9 mmols) foi dissolvido em tetraclorometano (30 mL), e NBS (920 mg, 5,2 mmols) e AIBN (81 mg, 0,49 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. Depois da adição, a mistura foi elevada para 50°C, e agitada até que **6-4** seja completamente reagido. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter o produto **6-5** como sólido amarelo, rendimento: 64%.

[00102]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=3,2$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 7,01 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,10 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

#### Etapa 4 (Síntese do composto **6-7**)

[00103] O composto **6-6** (1,27 g, 7,94 mmols) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida anidrosa (100 mL), e hidreto de sódio (238 mg,

5,96 mmols) foi adicionado em porções em temperatura ambiente, agitando em temperatura ambiente durante 15 minutos. O composto **6-5** (2,00 g, 3,97 mmols) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com solução aquosa de cloreto de amônio saturada (50 mL), e extraída com EtOAc (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água (50 mL x 3), secada em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 1,76 g do composto **6-7**, rendimento: 76%.

[00104] LCMS (ESI) m/z: 583,7 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do composto **6-8**)

[00105] O composto **6-7** (1,76 g, 3,02 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (50 mL), e boroidreto de sódio (571 mg, 15,1 mmol) foi lentamente adicionado a 0°C. Depois da adição, a temperatura foi elevada para 60°C, e a reação foi submetida a 60°C durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e extraída com DCM (100 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água (60 mL x 3), secada em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (DCM: metanol = 20 : 1) para obter o produto 780 mg do composto **6-8**, rendimento: 39%.

[00106] LC/MS (ESI) m/z: 521,7 [M+Na<sup>+</sup>].

#### Etapa 6 (Síntese do composto **6-9**)

[00107] O composto **6-8** (780 mg, 1,57 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (40 mL), e a 0°C foram adicionados tri etilamina (318 mg, 3,14 mmols), cloreto de metanossulfonila (270 mg, 2,36 mmols). A temperatura permaneceu, a mistura foi agitada durante duas horas, e em seguida elevada para a temperatura ambiente e agitada durante 6

horas. A mistura reacional foi vertida em água (30 mL), e extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter o produto 340 mg do composto **6-9**, rendimento: 39%.

[00108] LCMS(ESI) m/z: 481,8 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 7 (Síntese de compostos **6, 7**)

[00109] O composto **6-9** (340 mg) foi separado por SFC preparativa para obter 47 mg do Exemplo **6** quiralmente puro, 34 mg do Exemplo **7**.

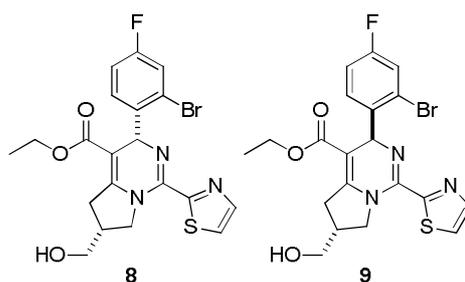
[00110] dados de RMN do Exemplo **6**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (dt, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,45 (dd, J=7,2, 11,6 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=3,2, 11,6 Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,68 (d, J=3,2 Hz, 1H), 1,67 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00111] LCMS (ESI) m/z: 481,8 [M+H<sup>+</sup>].

[00112] dados de RMN do Exemplo **7**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,43 (dd, J=7,6, 11,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=7,6, 11,2 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,72 (br. s., 1H), 3,47 (dd, J=8,0, 18,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=8,4, 18,0 Hz, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 1,83 (br. s., 1H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00113] LCMS (ESI) m/z: 481,8 [M+H<sup>+</sup>].

#### Exemplos **8, 9**



[00114] Os Exemplos **8**, **9** foram preparados de acordo com o método como descrito nos Exemplos **6**, **7** e obtidos por separação por HPLC.

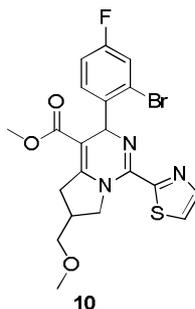
[00115] dados de RMN do Exemplo **8**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 6,96 (dt,  $J=2,5, 8,2$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,45 (dd,  $J=7,2, 11,5$  Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J=2, 11,5$  Hz, 1H), 4,06 (q,  $J=6,6$  Hz, 2H), 3,62-3,81 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 1,66 (t,  $J=5$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

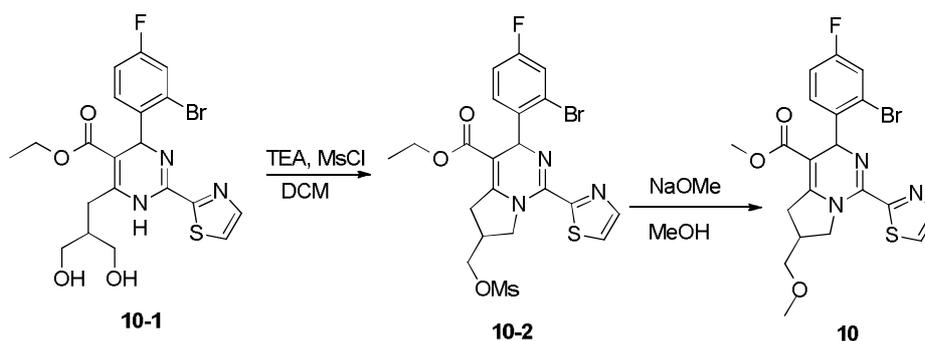
[00116] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,8 [ $\text{M}^+ \text{H}^+$ ].

[00117] dados de RMN do Exemplo **9**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,5, 8,2$  Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,25 (s, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,42 (dd,  $J=7,5, 11,0$  Hz, 1H), 4,23 (dd,  $J=7,8, 11,29$  Hz, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,47 (dd,  $J=8,0, 18,08$  Hz, 1H), 2,95 (dd,  $J=8,5, 18,0$  Hz, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 1,11-1,18 (m, 3H).

[00118] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,8 [ $\text{M}^+ \text{H}^+$ ].

### Exemplo 10





### Etapa 1 (Síntese do composto 10-2)

[00119] O composto **10-1** (o mesmo método sintético tal como aquele do composto **6-8**) (200 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em (5 mL) DCM anidro, e em temperatura ambiente foram adicionados trietila-  
mina (406 mg, 4,01 mmols), cloreto de metanossulfonila (460 mg, 4,01 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e extraída com (50 mL x 3) DCM. As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para obter 150 mg do composto **10-2**.

[00120] LCMS (ESI) m/z: 557,6 [M+ H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese do Exemplo 10)

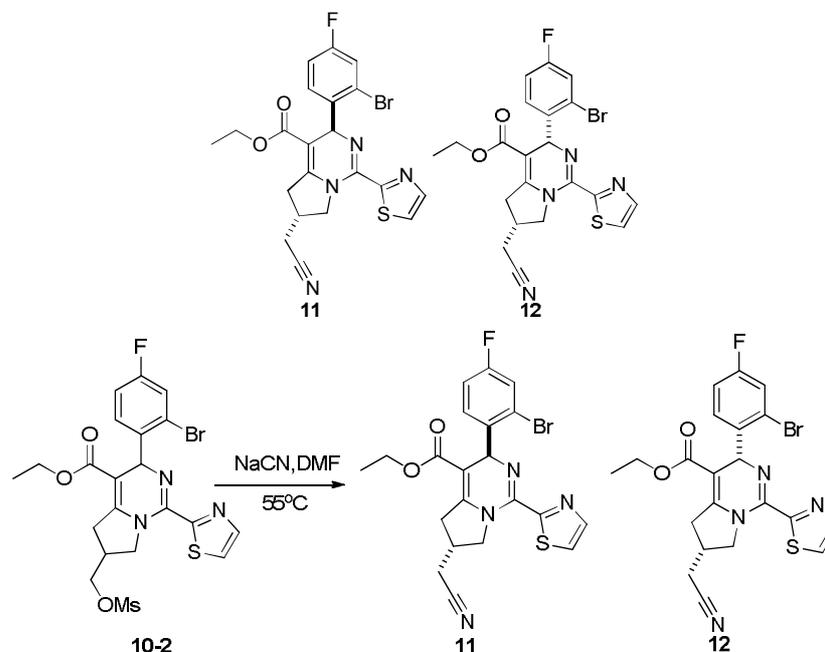
[00121] O composto **10-2** (100 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em (3 mL) metanol anidro, e metóxido de sódio (48 mg, 0,90 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada sob refluxo durante a noite, concentrada sob pressão reduzida, e em seguida extraída com (50 mL x 3) DCM. As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 6 mg do Exemplo **10**, rendimento: 7%.

[00122] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,96 (dt, J=2,5, 8,2 Hz, 1H), 6,14

(s, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J=2,5, 11,5$  Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,17-3,30 (m, 2H), 2,72 (br. s., 1H).

[00123] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,8  $[M+ H^+]$ .

### Exemplos 11,12



[00124] O composto **10-2** (30 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em (0,5 mL) DMF anidrosa, e NaCN (4,0 mg, 0,08 mmol) foi adicionado. A temperatura foi elevada para 80°C, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante a noite e em seguida extraída com (10 mL x 3) EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 12 mg do Exemplo **11**, 8 mg do Exemplo **12**, rendimento: 70%.

[00125] dados de RMN do Exemplo **11**:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,2, 8,2$  Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,5, 8,2$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,66 (dd,  $J=7,2, 11,2$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J=8,5, 11,0$  Hz, 1H), 4,07 (dq,  $J=3,6, 7,0$  Hz, 2H), 3,68 (dd,  $J=7,8, 17,8$  Hz, 1H), 2,94 (dd,  $J=9,0, 17,6$

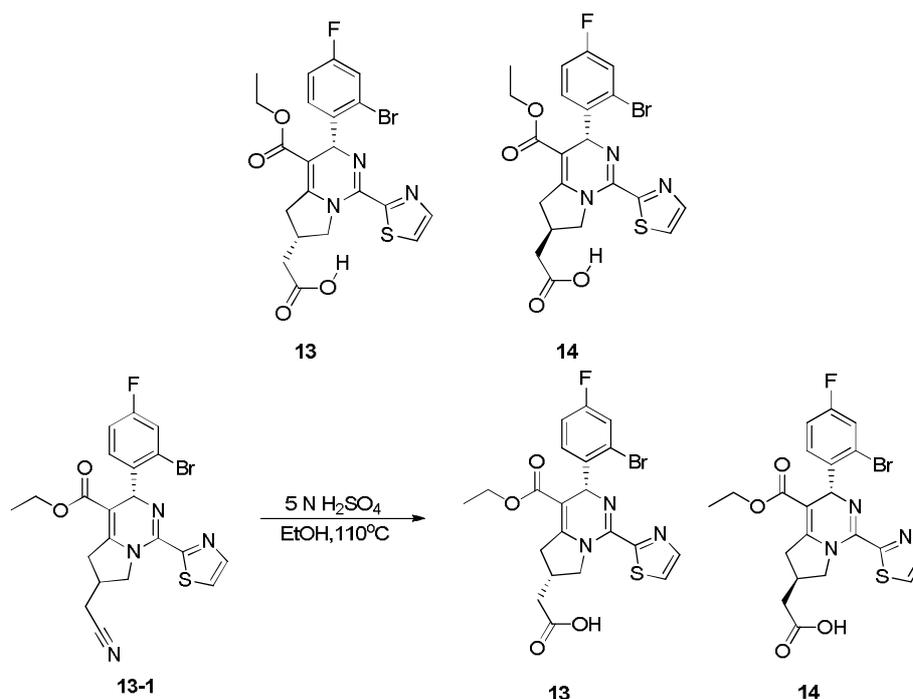
Hz, 1H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,64 (d, J=6,4 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00126] LCMS (ESI)m/z: 488,9 [M+ H<sup>+</sup>].

[00127] dados de RMN do Exemplo **12**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,5, 8,0 Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,00 (dt, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,63 (dd, J=7,0, 11,6 Hz, 1H), 4,30 (dd, J=3,7, 11,8 Hz, 1H), 4,06 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,25 (dd, J=4,2, 18,3 Hz, 1H), 2,86 (d, J=3,6 Hz, 1H), 2,55-2,61 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00128] LCMS (ESI)m/z: 488,9 [M+ H<sup>+</sup>].

### Exemplos 13, 14



[00129] O composto **13-1** (o mesmo método sintético tal como aquele de 11, 12) (137 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em (3 mL) etanol anidro, e solução de ácido sulfúrico aq. a 5N (2 mL) foi adicionada. A temperatura foi elevada para 110°C, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante 3 horas, e em seguida resfriada em temperatura ambiente, neutralizada com solução de carbonato de sódio aq. até o pH=5, extraída com (10 mL x 3) EtOAc. As fases orgânicas foram

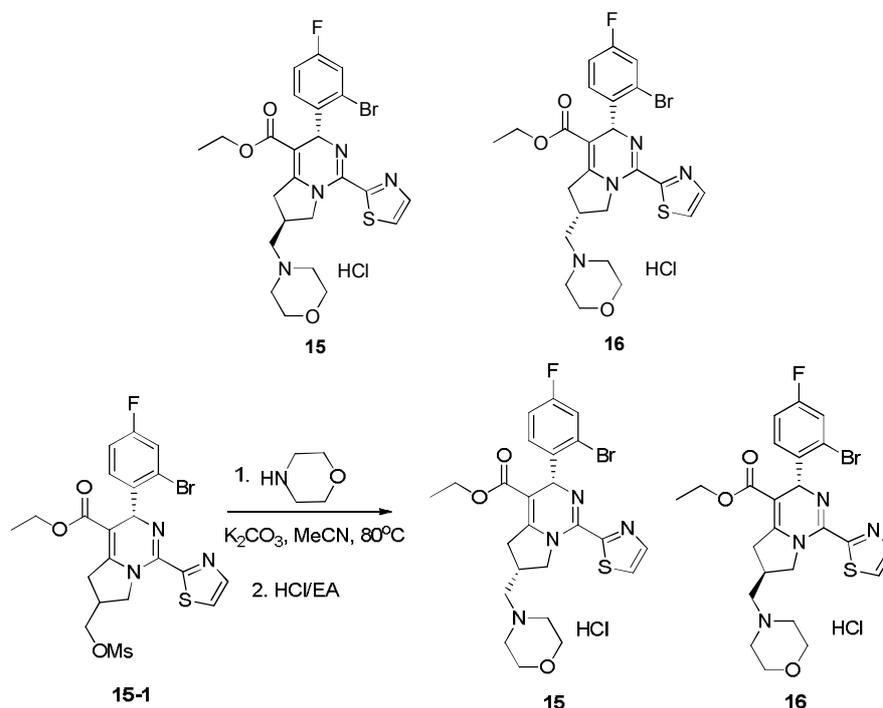
combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1), e em seguida separadas por SFC para obter 1 mg do Exemplo **13**, 2 mg do Exemplo **14**, rendimento: 2%.

[00130] dados de RMN do Exemplo **13**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,94 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,94 (d, J=4,0 Hz, 2H), 3,26 (d, J=7,8 Hz, 2H), 2,92-3,02 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,04 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00131] LCMS (ESI)m/z: 508,0 [M+ H $^+$ ].

[00132] dados de RMN do Exemplo **14**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,93 (br. s., 1H), 7,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 3,95 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,78 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,50 (d, J=9,8 Hz, 2H), 2,68 (d, J=15,0 Hz, 2H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,05 (br. s., 3H).

[00133] LCMS (ESI)m/z: 508,0 [M+ H $^+$ ].

Exemplos 15, 16

[00134] O composto **15-1** (o mesmo método sintético tal como aquele do composto 10-2) (80 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em (3 mL) acetonitrila, e carbonato de potássio (39 mg, 0,29 mmol), morfolina (125 mg, 1,53 mmol) foram adicionados. A temperatura foi elevada para 80°C, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante a noite, e em seguida extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e em seguida separadas por SFC para obter 6 mg do Exemplo **15**, 15 mg do Exemplo **16**, rendimento: 35%.

[00135] Os Exemplos **15**, **16** foram separadamente dissolvidos em 1 mL de EtOAc, e em seguida 4 mL de uma solução de HCl em EtOAc foram adicionados respectivamente. As misturas foram agitadas a 20°C durante 30 minutos, concentradas sob pressão reduzida, e liofilizadas para fornecer os Exemplo **15** e Exemplo **16** respectivamente.

[00136] dados de RMN do Exemplo **15**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,94 (br. s., 1H), 7,91-8,02 (m, 2H), 7,57 (dd, J=2,4, 8,4 Hz,

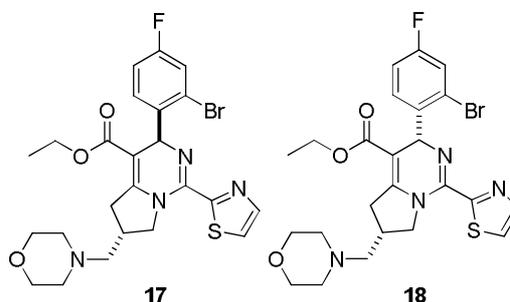
1H), 7,47 (dd, J=6,2, 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,57 (dd, J=7,4, 11,2 Hz, 1H), 4,18 (dd, J=5,2, 11,2 Hz, 2H), 3,91-4,03 (m, 5H), 3,78-3,91 (m, 3H), 3,31 (br. s., 2H), 2,93-3,19 (m, 4H), 1,06 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00137] LCMS (ESI) m/z: 549,1 [M+ H<sup>+</sup>].

[00138] dados de RMN do Exemplo 16: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,19 (br. s., 1H), 7,89-7,98 (m, 2H), 7,57 (dd, J=2,5, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=6,5, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dt, J=2,5, 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,64 (dd, J=7,8, 10,4 Hz, 1H), 4,14-4,32 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 4H), 3,82-3,92 (m, 3H), 3,66 (dd, J=7,5, 17,4 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 2,96-3,15 (m, 3H), 2,84 (dd, J=10,2, 17,4 Hz, 1H), 1,08 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00139] LCMS (ESI) m/z: 549,1 [M+ H<sup>+</sup>].

### Exemplos 17, 18



[00140] Os Exemplos 17, 18 foram preparados de acordo com o método como descrito nos Exemplos 15, 16 e obtidos por separação por HPLC.

[00141] dados de RMN do Exemplo 17: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,96 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 3,96 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,58 (br. s., 4H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,30-2,44 (m, 6H), 1,06 (t, J=7,0 Hz, 3H).

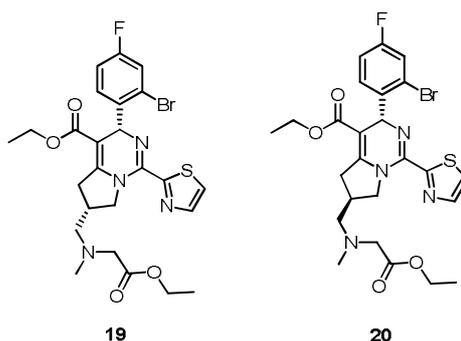
[00142] LCMS (ESI) m/z: 549,1 [M+ H<sup>+</sup>].

[00143] dados de RMN do Exemplo 18: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,95 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J=6,4 Hz,

1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,32 (dd, J=7,2, 10,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,95 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,58 (br. s., 4H), 3,18 (dd, J=8,0, 18,0 Hz, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,67 (br. s., 1H), 2,26-2,44 (m, 6H), 1,06 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00144] LCMS (ESI) m/z: 549,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 19, 20



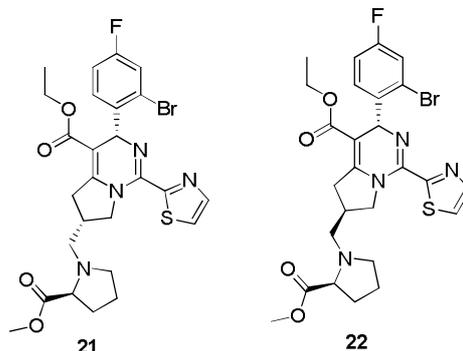
[00145] Os Exemplos **19, 20** foram preparados de acordo com o método como descrito nos Exemplos **15, 16** e obtidos por separação por SFC.

[00146] dados de RMN do Exemplo **19**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (dd, J=6,4, 11,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=2,8, 11,6 Hz, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,06 (dq, J=1,6, 7,2 Hz, 2H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 2H), 2,54-2,75 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00147] LCMS (ESI) m/z: 580,9 [M+H<sup>+</sup>].

[00148] dados de RMN do Exemplo **20**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 6,97 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,50 (dd, J=6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,18 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,94-4,11 (m, 3H), 3,52 (dd, J=7,2, 17,6 Hz, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 2,58-2,87 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00149] LCMS (ESI) m/z: 580,9 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplos 21, 22

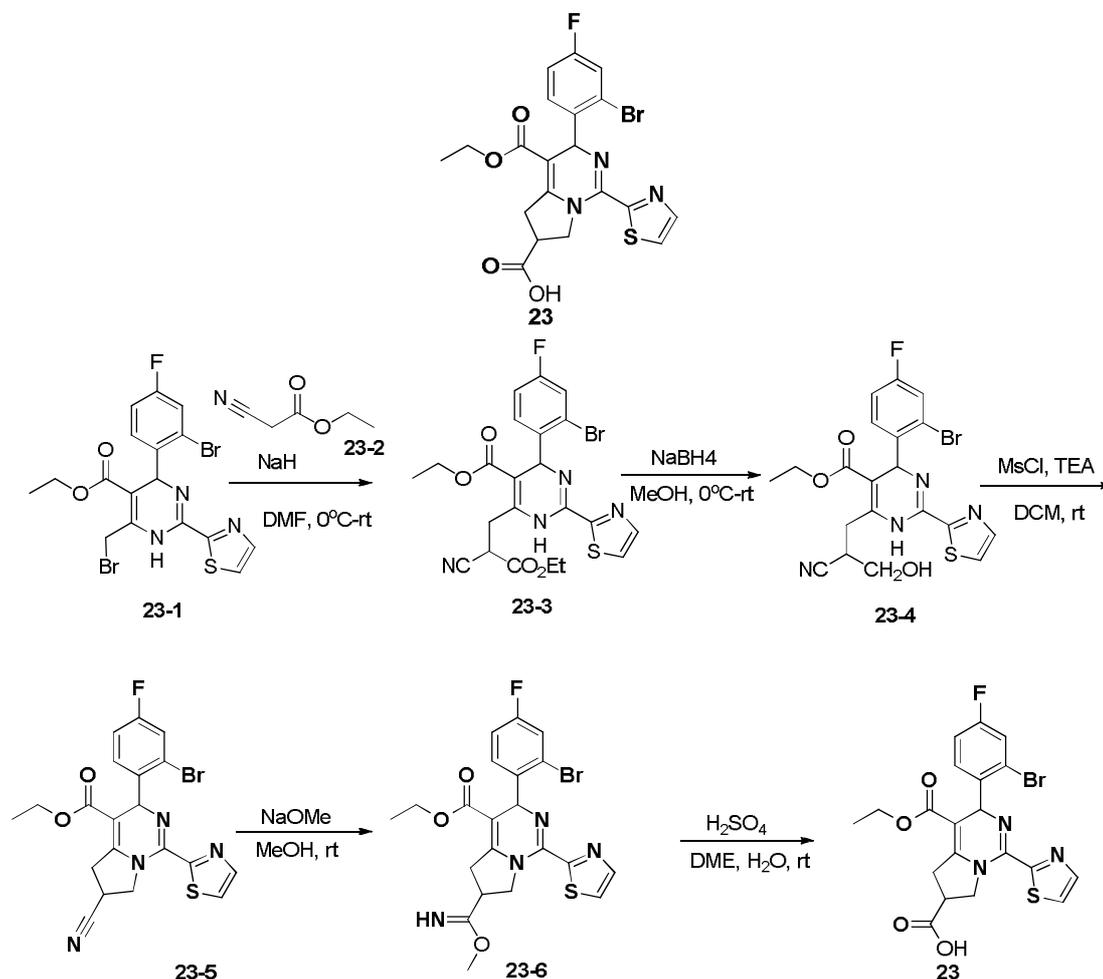
[00150] Os Exemplos **21**, **22** foram preparados de acordo com o método como descrito nos Exemplos **15**, **16** e obtidos por separação por SFC.

[00151] dados de RMN do Exemplo **21**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 6,97 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,52 (dd,  $J=7,2$ , 11,2 Hz, 1H), 3,93-4,15 (m, 3H), 3,64-3,80 (m, 3H), 3,54 (dd,  $J=7,2$ , 17,6 Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J=8,4$ , 14,0 Hz, 2H), 2,70-2,94 (m, 2H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,47 (q,  $J=7,6$  Hz, 1H), 2,04-2,22 (m, 1H), 1,80-2,03 (m, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00152] LCMS (ESI)  $m/z$ : 592,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00153] dados de RMN do Exemplo **22**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,00 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,41 (dd,  $J=6,8$ , 11,6 Hz, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,29 (dd,  $J=5,2$ , 8,4 Hz, 1H), 3,09-3,22 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,40-2,64 (m, 3H), 2,12 (d,  $J=4,4$  Hz, 1H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,85 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00154] LCMS (ESI)  $m/z$ : 592,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 23****Etapa 1 (Síntese do composto 23-3)**

[00155] O composto **23-2** (680 mg, 6 mmols) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida anidrosa (50 mL), e hidreto de sódio (200 mg, 5 mmols) foi lentamente adicionado a  $0^\circ\text{C}$ , mantendo a temperatura e agitação durante 30 minutos, em seguida seguido por adição de composto **23-1** (o mesmo método sintético tal como aquele do composto **6-5**) (2 g, 4 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas, concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com  $\text{DCM}$  (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter o produto 1,6 g do

composto **23-3**, rendimento: 75%.

[00156] LCMS (ESI) m/z: 536,6 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do composto **23-4**)

[00157] O composto **23-3** (1,2 g, 2,24 mmols) foi dissolvido em metanol anidroso (30 mL), e boroidreto de sódio (426 mg, 11,2 mmols) foi lentamente adicionado a 0°C, mantendo a temperatura e agitação durante 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter o produto 800 mg do composto **23-4**, rendimento: 74%.

[00158] LCMS (ESI) m/z: 494,7 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do composto **23-5**)

[00159] O composto **23-4** (800 mg, 1,6 mmol) foi dissolvido em DCM anidroso (40 mL), e trietilamina (240 mg, 2,4 mmols), cloreto de metanossulfonila (276 mg, 2,4 mmols) foram lentamente adicionados a 0°C. A temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi agitada durante a noite, e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para obter 560 mg do composto **23-5**, rendimento: 74%.

[00160] LCMS (ESI) m/z: 476,7 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 4 (Síntese do composto **23-6**)

[00161] O composto **23-5** (180 mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em metanol anidroso (5 mL), e em temperatura ambiente foi lentamente adicionado metóxido de sódio (426 mg, 11,2 mmols). A mistura foi agi-

tada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante a noite, concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 200 mg do composto **23-6**, rendimento: 90%.

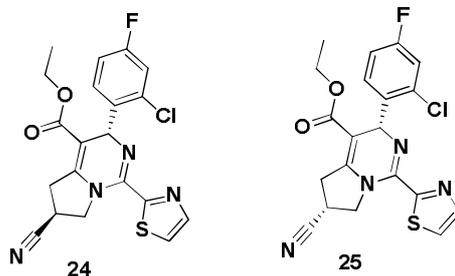
[00162] LCMS (ESI) m/z: 509,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do Exemplo 23)

[00163] O composto **23-6** (200 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em dimetil éter de etileno glicol (3 mL), e água (3 mL), ácido sulfúrico (0,3 mL) foram adicionados, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, a temperatura foi elevada para 80°C, a reação passou por esta temperatura durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 6,6 mg do Exemplo **23**, rendimento: 4%.

[00164] dados de RMN do Exemplo **23**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ: 8,39-8,29 (m, 2H), 7,77 (dd, J= 6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J=6,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00165] LCMS (ESI) m/z: 494,0 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplos 24, 25

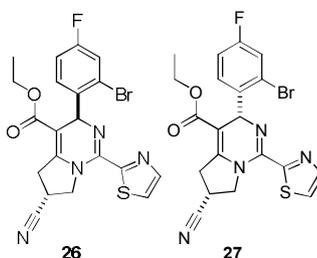
[00166] Os Exemplos **24**, **25** foram preparados de acordo com o método do Exemplo **23-5**, e obtidos por separação por SFC.

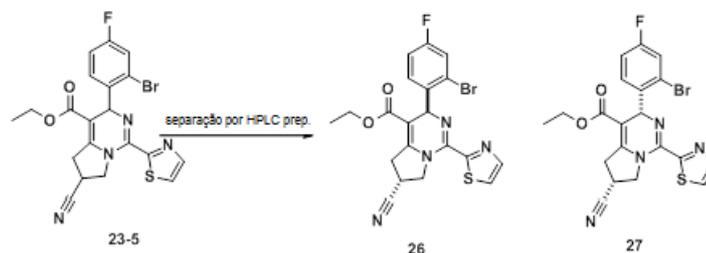
[00167] dados de RMN do Exemplo **24**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86-7,80 (m, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Hz, 1H), 6,91 (dt,  $J=2,8, 8,4$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,83 (dd,  $J=7,6, 11,6$  Hz, 1H), 4,56 (dd,  $J=8,4, 11,6$  Hz, 1H), 4,06 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,80 (dd,  $J=7,6, 17,6$  Hz, 1H), 3,50-3,27 (m, 2H), 1,21-1,08 (m, 3H).

[00168] LCMS (ESI)  $m/z$ : 431,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00169] dados de RMN do Exemplo **25**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,41 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,98 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16-6,06 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00170] LCMS (ESI)  $m/z$ : 431,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplos 26, 27



[00171] Os Exemplos **26**, **27** foram obtidos a partir de separação por HPLC de **23-5**.

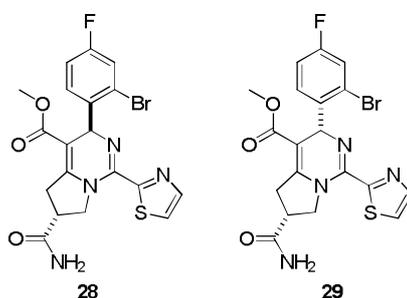
[00172] dados de RMN do Exemplo **26**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7,98 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,57 (dd,  $J=8,4$ , 2,4 Hz, 1 H), 7,46 (dd,  $J=8,4$ , 6,4 Hz, 1 H), 7,12-7,30 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,63-4,74 (m, 1 H), 4,42-4,52 (m, 1 H), 3,99 (q,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 3,64-3,82 (m, 2 H), 3,29-3,33 (m, 1 H), 1,08 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H).

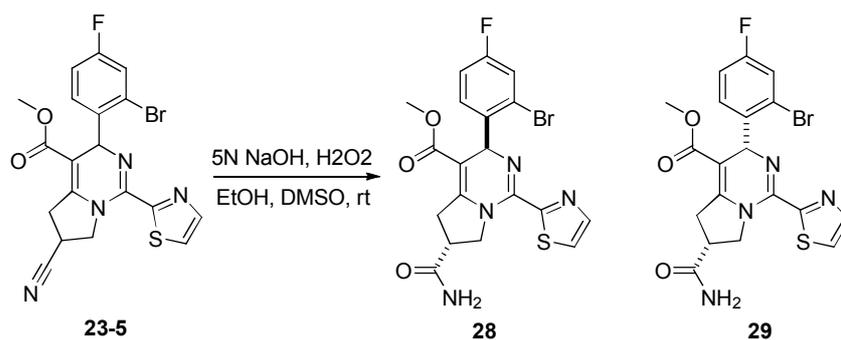
[00173] LCMS (ESI)  $m/z$ : 476,8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00174] dados de RMN do Exemplo **27**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7,97 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,90 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,53-7,67 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,23 (t,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 4,48-4,64 (m, 2 H), 3,95-4,06 (m, 2 H), 3,72 -3,84 (m, 1 H), 3,41-3,60 (m, 1H), 3,32-3,34 (m, 1 H), 1,09 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H).

[00175] LCMS (ESI)  $m/z$ : 476,8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos **28**, **29**





[00176] O composto **23-5** (80 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em etanol anidro (1 mL), DMSO (0,1 mL), solução de NaOH (0,05 mL, 5N), oxidol (0,06 mL) foram adicionados, agitando em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas, separadas com HPLC preparativa para obter 15 mg do Exemplo **28**, 11 mg do Exemplo **29**, rendimento: 35%.

[00177] dados de RMN do Exemplo **28**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (br. s., 1H), 5,62 (br. s., 1H), 4,67 (dd,  $J=8,4, 11,2$  Hz, 1H), 4,47 (dd,  $J=8,4, 11,2$  Hz, 1H), 3,99-4,14 (m, 2H), 3,69 (dd,  $J=8,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,21 (q,  $J=8,4$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

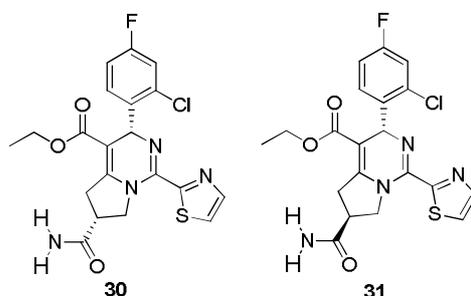
[00178] LCMS (ESI)  $m/z$ : 493,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00179] dados de RMN do Exemplo **29**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,01 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,60 (br. s., 1H), 5,46 (br. s., 1H), 4,71 (dd,  $J=7,6, 11,6$  Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J=3,6, 11,6$  Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,67 (dd,  $J=3,6, 18,0$  Hz, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,18 (tt,  $J=3,6, 8,0$  Hz, 1H), 1,15 (t,

J=7,2 Hz, 3H).

[00180] LCMS (ESI) m/z: 493,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplos 30, 31**

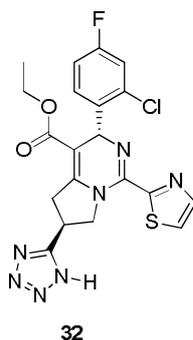


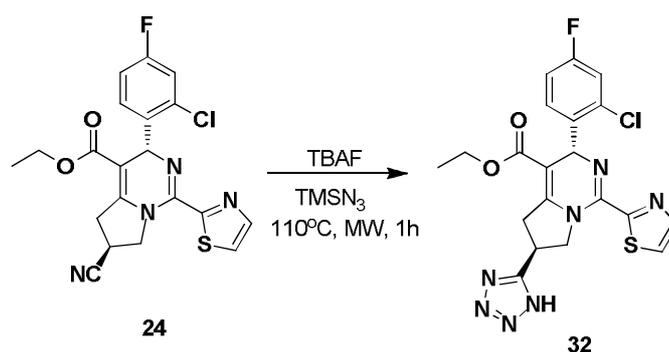
[00181] Os Exemplos **30, 31** foram preparados de acordo com o método como descrito nos Exemplos **28, 29** e obtidos por separação por SFC.

[00182] dados de RMN do Exemplo **31**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,97-5,59 (m, 2H), 4,65 (dd, J=8,4, 11,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=8,4, 11,6 Hz, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,67 (dd, J=8,4, 18,0 Hz, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,21 (quin, J=8,4 Hz, 1H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00183] LCMS (ESI) m/z: 449,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 32**



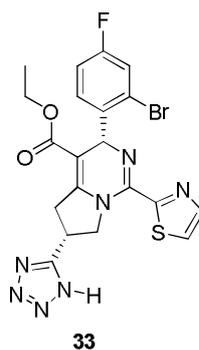


[00184] Composto **24** (50 mg, 0,11 mmol), TBAF (15 mg, 0,06 mmol), TMSN<sub>3</sub> (134 mg, 1,16 mmol) foram adicionados em um tubo de micro-ondas, e permitidos reagir a 110°C sob micro-ondas durante uma hora. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, seguido por adição de EtOAc (10 mL), solução aquosa de carbonato de sódio a 5% (10 mL), e extraída com (10 mL x 3) EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e em seguida separado por HPLC para obter o produto 16 mg do Exemplo **32**, rendimento: 29%.

[00185] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ: 8,08 (br. s., 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 (br. s., 1H), 6,25 (s, 1H), 4,80 (br. s., 1H), 4,68 (br. s., 1H), 4,33 (br. s., 1H), 4,07 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,31 (br. s., 1H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00186] LCMS (ESI) m/z:474,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 33

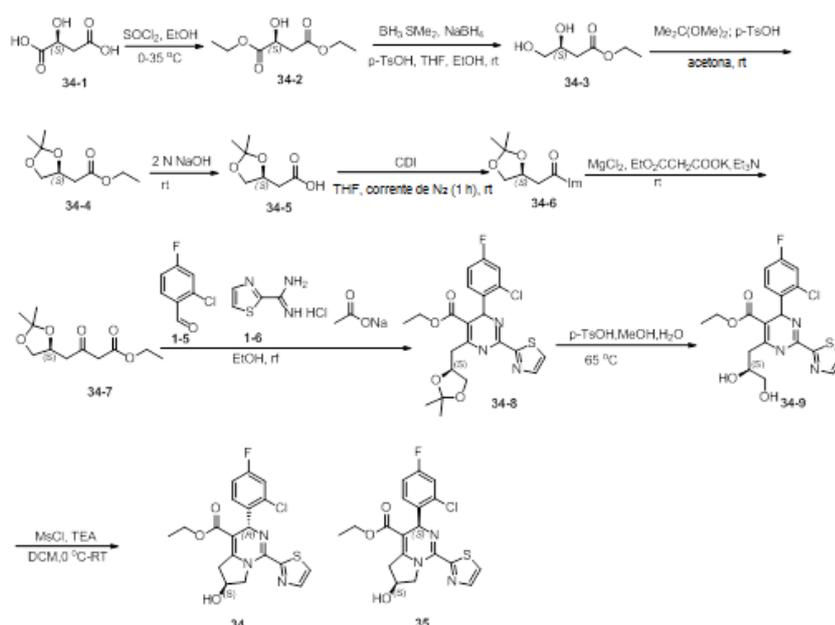
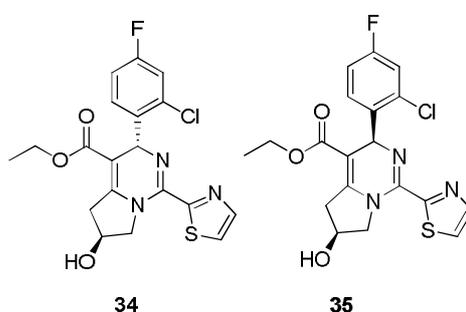


[00187] O Exemplo **33** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **32**.

[00188] dados de RMN do Exemplo **33**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8,39-8,29 (m, 2H), 7,84 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,31 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,88-4,72 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,16 (dq,  $J=4,4, 7,2$  Hz, 2H), 4,07 (dd,  $J=8,0, 18,0$  Hz, 1H), 3,60 (dd,  $J=8,0, 18,0$  Hz, 1H), 1,19 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00189] LCMS (ESI)  $m/z$ :520,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos 34, 35



### Etapa 1 (Síntese do composto 34-2)

[00190] O composto **34-1** (80 g, 600 mmols) foi dissolvido em etanol anidro (500 mL), e cloreto de tionila (100 mL, 1,5 mmol) foi adicionado a 0°C, a mistura foi agitada a 0°C durante 20 minutos. Em segui-

da, a temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi agitada durante a noite, concentrada sob pressão reduzida, e em seguida extraída com EtOAc (1000 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (500 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (500 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 20 : 1) para obter o produto 113 g do composto **34-2**, rendimento: 99%.

[00191]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,47 (q,  $J=4,8$  Hz, 1H), 4,26 (dq,  $J=2,4, 7,2$  Hz, 2H), 4,16 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,28 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 2,72-2,89 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 6H).

#### Etapa 2 (Síntese do composto **34-3**)

[00192] O composto **34-2** (30 g, 158 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (400 mL), e em temperatura ambiente foi lentamente adicionado gota a gota uma solução de borano em dimetil sulfeto (16,5 mL, 165 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, resfriada em  $0^\circ\text{C}$ , boroidreto de sódio (300 mg, 8 mmol) foi adicionado, violentamente agitado durante 30 minutos e em seguida a temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, e agitada durante a noite. Etanol anidro (80 mL) e *p*-TsOH (450 mg, 4 mmols) foram em seguida adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante mais meia hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 1 : 1) para obter o produto 13,6 g do composto **34-3**, rendimento: 60%.

#### Etapa 3 (Síntese do composto **34-4**)

[00193] O composto **34-3** (15 g, 100 mmols) foi dissolvido em acetona (200 mL), e em temperatura ambiente foram lentamente adicionados gota a gota 2,2-dimetoxipropano (21 g, 200 mmols) e *p*-TsOH (350 mg, 2 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante a noite, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter o produto 12 g do composto **34-4**, rendimento: 64%.

[00194]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,48 (q,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,09-4,24 (m, 3H), 3,66 (dd,  $J=6,4, 8,4$  Hz, 1H), 2,72 (dd,  $J=6,4, 15,6$  Hz, 1H), 2,52 (dd,  $J=7,2, 15,6$  Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

#### Etapas 4 (Síntese do composto **34-5**)

[00195] O composto **34-4** (6,2 g, 32,9 mmols) foi dissolvido em solução de NaOH a 2N (33 mL) sob um banho com água gelada, e em seguida a temperatura foi elevada para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 3 horas, e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As camadas aquosas foram retidas, e às camadas aquosas foram adicionados EtOAc (50 mL), solução de  $\text{NaHSO}_4$  aq. a 2N (50 mL). A mistura foi violentamente agitada durante 15 minutos e extraída com EtOAc (100 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (50 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para obter 4,2 g do composto **34-5** bruto, rendimento: 79%.

[00196]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,49 (q,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 3,68 (dd,  $J=6,4, 8,4$  Hz, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

#### Etapas 5, 6 (Síntese do composto **34-7**)

[00197] O composto **34-5** (1,0 g, 6,24 mmols) foi dissolvido em solução de tetra-hidrofurano anidrosa (17 mL) sob um banho com água gelada, e dicarbonil imidazol (1,21 g, 7,49 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 4 horas, seguido por adição de  $\text{MgCl}_2$  (594 mg,

6,24 mmols), acetato de potássio de 2-formiato de etila (2,12 g, 12,48 mmols), trietilamina (1,26 g, 12,49 mmols) sob atmosfera de nitrogênio. Depois da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida acidificada com solução de HCl a 1N até o pH=5, extraída com EtOAc (100 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (50 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter o produto 336 mg do composto **34-7**, rendimento: 23%.

[00198]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,48 (q,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,16-4,25 (m, 3H), 3,57 (dd,  $J=6,8, 8,4$  Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,00 (dd,  $J=6,0, 17,2$  Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J=7,2, 17,2$  Hz, 1H), 1,39-1,44 (m, 3H), 1,33-1,38 (m, 3H), 1,27-1,32 (m, 3H).

#### Etapa 7 (Síntese do composto **34-8**)

[00199] O Composto **34-7** (438 mg, 2,76 mmols) foi dissolvido em solução de etanol anidrosa (25 mL), e composto **1-5** (636 mg, 2,76 mmols), composto **1-6** (542 mg, 3,31 mmols), acetato de sódio (566 mg, 6,91 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de nitrogênio e refluxo durante a noite e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter o produto 720 mg do composto **34-8**, rendimento: 54%.

[00200]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,77 (br. s., 1H), 7,82 (br. s., 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,13 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,42-4,56 (m, 1H), 4,19 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 3,98-4,08 (m,

2H), 3,78 (t, J=7,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J=15,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=7,6, 14,4 Hz, 1H), 1,47-1,57 (m, 3H), 1,38-1,44 (m, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00201] LCMS (ESI) m/z: 480,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 8 (Síntese do composto **34-9**)

[00202] O Composto **34-8** (340 mg, 0,71 mmol) foi dissolvido em solução de metanol anidrosa (7 mL), e *p*-TsOH (81 mg, 0,43 mmol), água (2 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada sob refluxo durante a noite, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (DCM: metanol = 20 : 1) para obter 214 mg do composto **34-9**, rendimento: 69%.

[00203] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80-7,90 (m, 1H), 7,56 (br. s., 1H), 7,42 (dd, J=6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 6,08-6,25 (m, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 4,17-4,29 (m, 1H), 4,07 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,71 (br. s., 2H), 3,30-3,53 (m, 1H), 2,88-3,26 (m, 2H), 1,15(t, J=7,2 Hz, 3H).

[00204] LCMS (ESI)m/z: 440,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 9 (Síntese dos Exemplos **34, 35**)

[00205] O Composto **34-8** (199 mg, 0,45 mmol) foi dissolvido em solução de DCM anidroso (5 mL), e a 0°C foram adicionados trietilamina (69 mg, 0,68 mmol), cloreto de metanossulfonila (52 mg, 0,45 mmol). A mistura foi agitada à mesma temperatura durante 1,5 horas. A temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante a noite, e em seguida extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2),

secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 1 : 1) para obter 3 mg do Exemplo **34**, 10 mg do Exemplo **35**, rendimento: 6,8%.

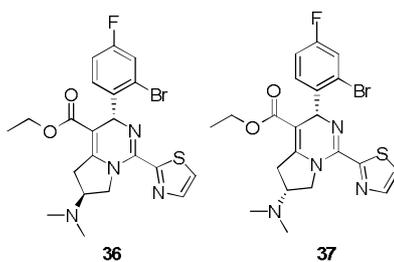
[00206] dados de RMN do Exemplo **34**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,92 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59-4,72 (m, 2H), 4,29 (dd,  $J=4,4, 12,4$  Hz, 1H), 4,04 (dt,  $J=5,2, 6,8$  Hz, 2H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 1,12 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

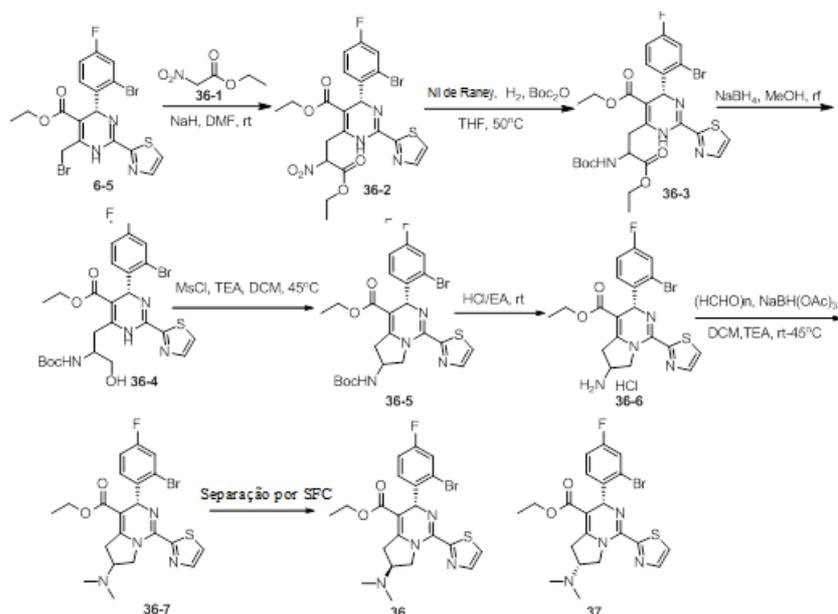
[00207] LCMS (ESI)m/z: 422,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00208] dados de RMN do Exemplo **35**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,13 (dd,  $J=2,8, 8,8$  Hz, 1H), 6,92 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (br. s., 1H), 4,34-4,49 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,56 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 3,14 (dd,  $J=5,3, 18,4$  Hz, 1H), 1,17 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00209] LCMS (ESI)m/z: 422,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos 36, 37





### Etapa 1 (Síntese do composto 36-2)

[00210] O Composto **36-1** (15,9 g, 119,2 mmols) foi dissolvido em *N,N*-dimetilacetamida anidrosa (300 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado em porções hidreto de sódio (2,14 g, 89,4 mmols). A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, o composto **6-5** (30,0 g, 59,6 mmols) foi adicionado à mistura reacional, e depois da adição, a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (400 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (100 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 20 : 1) para obter 26 g do composto **36-2**, rendimento: 79%.

[00211] LCMS (ESI) *m/z*: 556,9 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese do composto 36-3)

[00212] Ni de Raney (3,0 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1000 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados composto **36-2** (26 g, 46,8 mmols), (Boc)<sub>2</sub>O (30,6 g, 140 mmols). Sob atmosfera

de hidrogênio, a temperatura foi elevada para 50°C, e a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante 4 horas, em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e extraído com EtOAc (500 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (200 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter o produto 20 g do composto **36-3**, rendimento: 70%

[00213] LCMS (ESI) m/z: 627,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 3 (Síntese do composto **36-4**)

[00214] O Composto **36-3** (10 g, 16,0 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (1000 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados em porções boroidreto de sódio (600 mg, 16,0 mmols), metanol (1 mL). Sob atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, a temperatura foi elevada até o refluxo, e a mistura reacional foi agitada sob refluxo durante 6 horas, em seguida resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi vertido em água gelada (1500 mL), agitado durante 20 minutos e extraído com EtOAc (400 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (200 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 7,0 g do composto **36-4**, rendimento: 75%.

[00215] LCMS (ESI) m/z: 584,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese do composto **36-5**)

[00216] O Composto **36-4** (6,0 g, 10,3 mmols) foi dissolvido em DCM anidro (500 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados gota a gota trietilamina (1,56 g, 15,4 mmols), cloreto de metanos-

sulfonila (2,94 g, 15,4 mmols). Depois da adição, a temperatura foi elevada para 45°C, e a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e extraída com EtOAc (200 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (100 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (40 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 3,0 g do composto **36-5**, rendimento: 52%.

[00217] LCMS (ESI) m/z: 567,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do composto **36-6**)

[00218] O Composto **36-5** (3,0 g, 5,3 mmola) foi dissolvido em EtOAc (10 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado gota a gota HCl-EtOAc (50 mL). Depois da adição, a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter 2,4 g do composto **36-6**, que foi usado diretamente na próxima reação sem purificação, rendimento: 84%.

[00219] LCMS (ESI) m/z: 466,8 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 6 (Síntese do composto **36-7**)

[00220] O Composto **36-6** (80 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (5 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (17 mg, 0,17 mmol), paraformaldeído (26 mg, 0,86 mmol), acetoxiboroidreto de sódio (109 mg, 0,52 mmol). Depois da adição, a temperatura foi elevada para 45°C, e a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi vertido em água gelada (15 mL), e extraído com EtOAc (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencial-

mente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 20 mg do composto **36-7**, rendimento: 24%.

[00221] LCMS (ESI) m/z: 492,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 7 (Síntese de compostos **36, 37**)

[00222] O Composto **36-7** foi separado por SFC prep. para obter o Exemplo **36** e Exemplo **37** quiralmente puros.

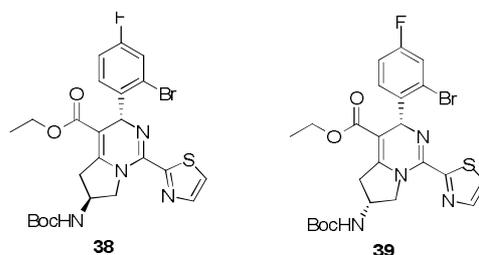
[00223] dados de RMN do Exemplo **36**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,69 (dd, J=6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

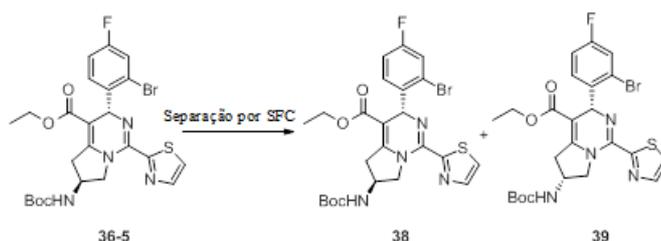
[00224] LCMS (ESI) m/z: 493,2 [M+H<sup>+</sup>].

[00225] dados de RMN do Exemplo **37**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,96 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,55 (dd, J=6,4, 11,2 Hz, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,63 (dd, J=6,4, 16,4 Hz, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00226] LCMS (ESI) m/z: 465,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Exemplos **38, 39**





[00227] O Composto **26-5** (30 mg) foi separado por SFC prep. para obter o Exemplo **38**, Exemplo **39** quiralmente puros.

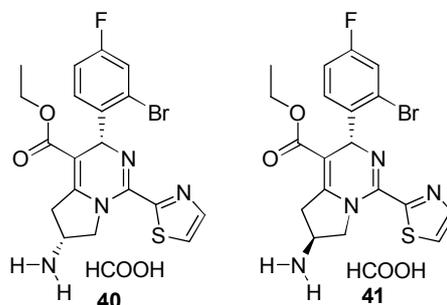
[00228] dados de RMN do Exemplo **38**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J=2,8, 8,4$  Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,46 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,04 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,58 (dd,  $J=7,2, 18,4$  Hz, 1H), 3,08 (dd,  $J=5,6, 17,6$  Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

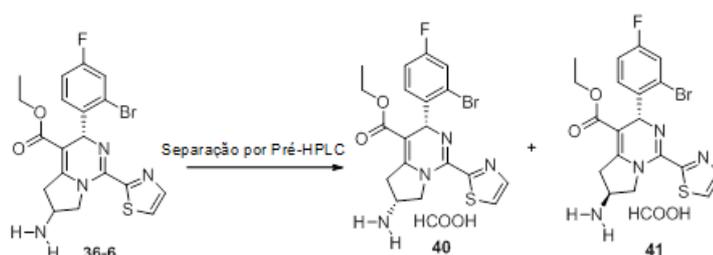
[00229] LCMS (ESI)  $m/z$ : 567,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00230] dados de RMN do Exemplo **39**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,99 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 4,42 (s, 2H), 4,06 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,42-3,27 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 9H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00231] LCMS (ESI)  $m/z$ : 567,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos 40, 41





[00232] O Composto **36-6** (500 mg) foi separado por cromatografia preparativa para obter os compostos quiralmente puros 115 mg do Exemplo **40**, 130 mg do Exemplo **41**.

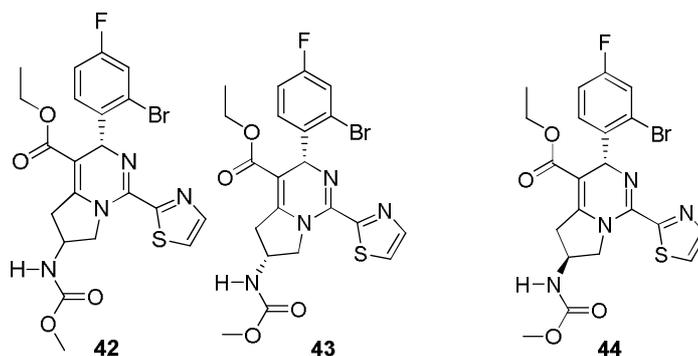
[00233] dados de RMN do Exemplo **40**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J=2,4$ , 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J=6,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,33 (dd,  $J=6,3$ , 11,2 Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J=4,4$ , 11,2 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,03 (dd,  $J=5,2$ , 18,0 Hz, 2H), 1,06 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

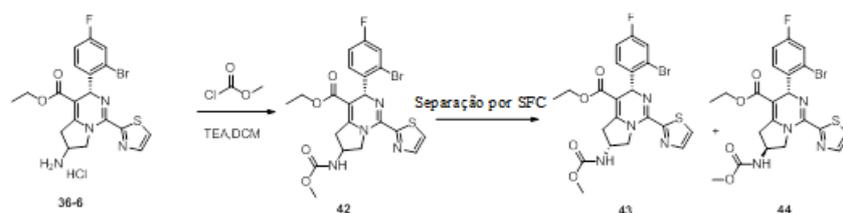
[00234] LCMS (ESI)  $m/z$ : 465,1 [ $M+H^+$ ].

[00235] dados de RMN do Exemplo **41**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,97 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J=6,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,06-5,99 (m, 1H), 4,56 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H), 4,33 (dd,  $J=6,4$ , 12,4 Hz, 1H), 4,05 (br. s., 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 1,06 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00236] LCMS (ESI)  $m/z$ : 465,1 [ $M+H^+$ ].

### Exemplos **42**, **43**, **44**





### Etapa 1 (Síntese de 42)

[00237] O Exemplo **36-6** (200 mg, 0,398 mmol) foi dissolvido em DCM anidroso (5 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (120,99 mg, 1,20 mmol), cloreto de metoxi cloroformila (113 mg, 1,2 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Quando TLC (PE: EtOAc = 1 : 1) mostrou que os materiais de partida desapareceram, a mistura reacional foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (15 mL) e extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 100 : 1 - 3 : 1) para obter 130 mg do Exemplo **42**, rendimento: 62,23%.

[00238] dados de RMN do Exemplo **42**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,18 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,73 (br. s., 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,47-3,28 (m, 1H), 3,13 (dd,  $J=5,6, 18,0$  Hz, 1H), 1,16 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00239] LCMS (ESI)  $m/z$ : 523,0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[00240] O Exemplo **42** foi separado por SFC prep. para obter o Exemplo **43** e Exemplo **44** quiralmente puros.

[00241] dados de RMN do Exemplo **43**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,4$

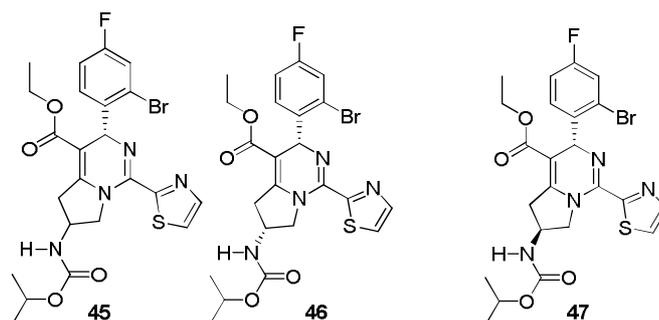
Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,25 (br. s., 1H), 6,16 (s, 1H), 4,97 (br. s., 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42 (br. s., 1H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,71 (br. s., 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00242] LCMS (ESI) m/z: 523,0 [M+H<sup>+</sup>].

[00243] dados de RMN do Exemplo 44: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 4,33 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,04 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,70 (br. s., 3H), 3,61 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00244] LCMS (ESI) m/z: 523,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 45, 46, 47



[00245] Este Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos 42, 43, 44.

[00246] dados de RMN do Exemplo 45: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,84 (br. s., 1H), 4,45 (s, 3H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,48-3,25 (m, 2H), 1,26 (br. s., 6H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00247] LCMS (ESI) m/z: 551,1 [M+H<sup>+</sup>].

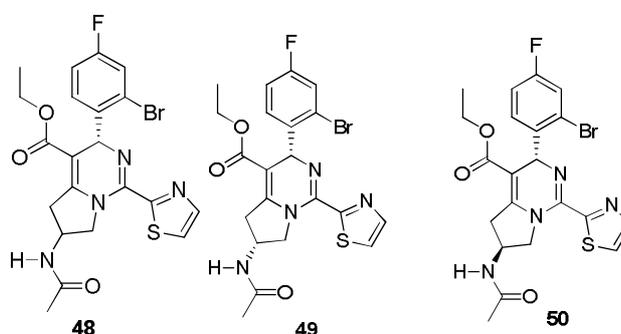
[00248] dados de RMN do Exemplo 46: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,84 (br. s., 1H), 4,45 (s, 3H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,48-3,25 (m, 2H), 1,26 (br. s., 6H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00249] LCMS (ESI) m/z: 551,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00250] dados de RMN do Exemplo 47: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,02 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,82(br. s., 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,61 (dd, J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=6,0, 18,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J=4,4 Hz, 6H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00251] LCMS (ESI) m/z: 551,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplos 48, 49, 50**



[00252] Este Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos 42, 43, 44.

[00253] dados de RMN do Exemplo 48: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,83-5,70 (m, 1H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,45-3,31 (m, 1H), 3,16 (dd, J=5,6, 18,0 Hz, 1H), 2,05 (d, J=4,4 Hz, 3H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00254] LCMS (ESI) m/z: 507,1 [M+H<sup>+</sup>].

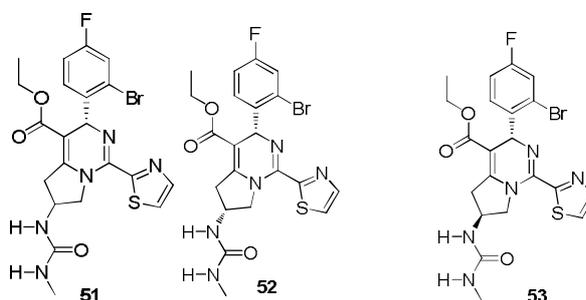
[00255] dados de RMN do Exemplo 49: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,95 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,04 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,56 (dd, J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J=5,6, 18,4 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00256] LCMS (ESI) m/z: 507,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00257] dados de RMN do Exemplo **50**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,97 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,78 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00258] LCMS (ESI) m/z: 507,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 51, 52, 53



[00259] O Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos **42, 43, 44**.

[00260] dados de RMN do Exemplo **51**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,94 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,51 (br. s., 1H), 4,47-4,38 (m, 3H), 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,79 (d, J=5,2 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00261] LCMS (ESI) m/z: 522,0 [M+H<sup>+</sup>].

[00262] dados de RMN do Exemplo **52**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,94 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,51 (br. s., 1H), 4,47-4,38 (m, 3H), 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,79 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

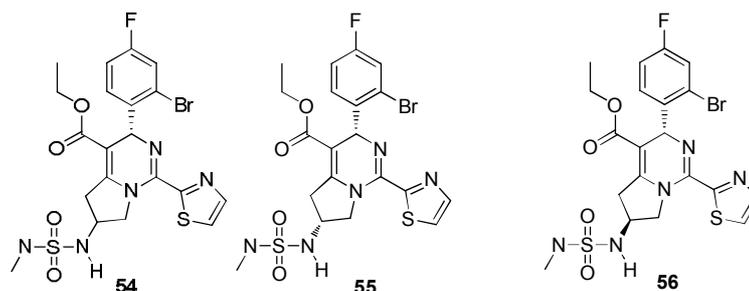
[00263] LCMS (ESI) m/z: 522,0 [M+H<sup>+</sup>].

[00264] dados de RMN do Exemplo **53**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,99 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H),

4,76 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,04 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,55 (dd, J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=5,6, 17,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J=4,4 Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00265] LCMS (ESI) m/z: 522,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplos 54, 55, 56**



[00266] O Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos **42, 43, 44**.

[00267] dados de RMN do Exemplo **54**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (t, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (td, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,98 (dq, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,51 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 2,74 (dd, J=5,6, 8,8 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00268] LCMS (ESI) m/z: 558,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00269] dados de RMN do Exemplo **55**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,99 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,70-4,59 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,21 (br. s., 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (d, J=18,0 Hz, 1H), 3,31 (dd, J=6,8, 18,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J=3,2 Hz, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

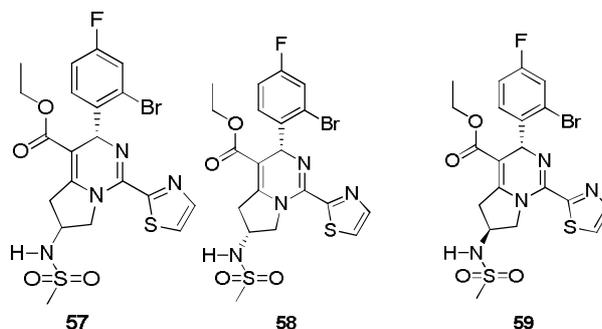
[00270] LCMS (ESI) m/z: 558,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00271] dados de RMN do Exemplo **56**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,34 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,50 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,59 (dd,

J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=5,6, 18,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00272] LCMS (ESI) m/z: 558,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplos 57, 58, 59**



[00273] O Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos **42, 43, 44**.

[00274] dados de RMN do Exemplo **57**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (td, J=3,2, 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 6,99 (dq, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,71-3,648 (m, 1H), 3,40-3,17 (m, 1H), 3,06 (d, J=2,4 Hz, 3H), 1,13 (q, J=6,8 Hz, 3H).

[00275] LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00276] dados de RMN do Exemplo **58**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,00 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

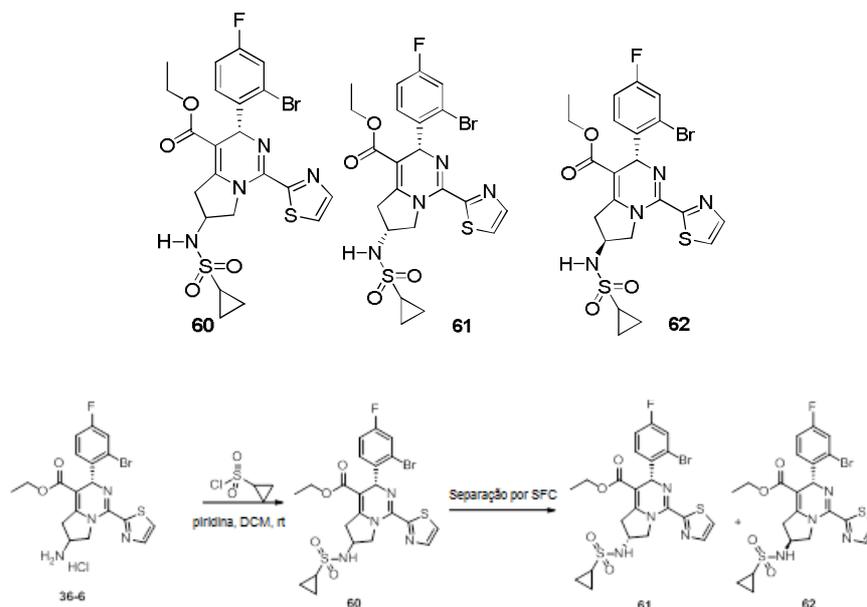
[00277] LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00278] dados de RMN do Exemplo **59**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,50 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,59 (dd, J=7,2,

18,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=5,6, 18,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00279] LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplos 60, 61, 62**



[00280] O Exemplo **36-6** (200 mg, 0,398 mmol) foi dissolvido em piridina anidrosa (5 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de ciclopropilsulfonila (56 mg, 0,477 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio durante duas horas, seguido por uma adição suplementar de cloreto de ciclopropilsulfonila (56 mg, 0,477 mmol) e continuou sendo agitada sob atmosfera de nitrogênio durante duas horas. Quando TLC (PE: EtOAc; 1 : 1) mostrou que os materiais de partida desapareceram, a mistura reacional foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (15 mL) e extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc =100 : 1- 3 : 1) para obter 140 mg de diastereoisômeros, rendimento: 62%.

[00281] dados de RMN do Exemplo **60**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H),  
7,31-7,27 (m, 1H), 7,01 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,63 (d,  
 $J=6,4$  Hz, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H),  
4,12-4,00 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,57-2,42 (m,  
1H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H).

[00282] LCMS (ESI)  $m/z$ : 569,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

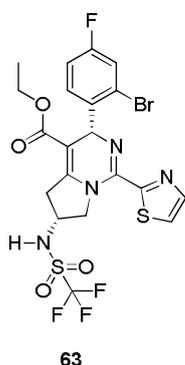
**[00283]** Os diastereoisômeros foram separados por SFC prep. para obter o Exemplo **61** e Exemplo **62** quiralmente puros.

[00284] dados de RMN do Exemplo **61**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H),  
7,31-7,27 (m, 1H), 7,01 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,63 (d,  
 $J=6,0$  Hz, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H),  
4,12-4,00 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,57-2,42 (m,  
1H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,06-1,08 (m, 2H).

[00285] LCMS (ESI)  $m/z$ : 569,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00286] dados de RMN do Exemplo **62**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,4$   
Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H),  
4,65-4,60 (m, 1H), 4,59- 4,54 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,37-4,26 (m,  
1H), 4,05 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,69 (dd,  $J=7,6, 18,1$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  
 $J=6,8, 17,6$  Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,13 (t,  
 $J=7,2$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 1,07 -1,06 (m, 1H).

[00287] LCMS (ESI)  $m/z$ : 569,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplos 63, 64

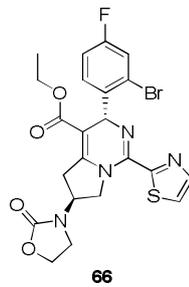
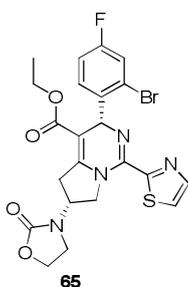
[00288] Este Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito nos Exemplos **61, 62**.

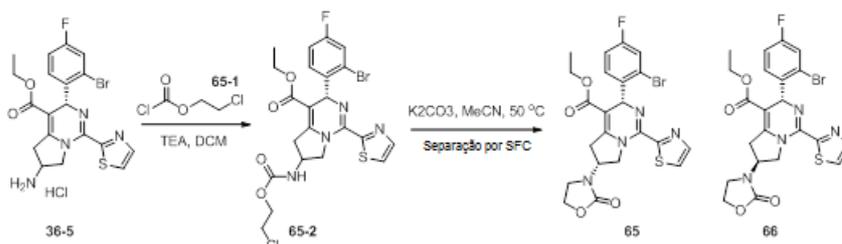
[00289] dados de RMN do Exemplo **63**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J=6,0$ , 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 3H), 2,94 (dd,  $J=7,6$ , 18,0 Hz, 1H), 1,06 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00290] LCMS (ESI)  $m/z$ : 599,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00291] dados de RMN do Exemplo **64**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 2H), 7,22 (dd,  $J=6,0$ , 8,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 1,08 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00292] LCMS (ESI)  $m/z$ : 598,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplos 65, 66



### Etapa 1 (Síntese do composto **65-2**)

[00293] O Composto **36-5** (350 mg, 0,7 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (15 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (211 mg, 2,09 mmols), **65-1** (149 mg, 1,05 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com (30 mL x 3) EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc =2:1) para obter 220 mg do composto **65-2**, rendimento: 55%.

[00294] LCMS (ESI) m/z: 571,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese dos Exemplos **65, 66**)

[00295] O Composto **65-2** (200 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (15 mL), e carbonato de potássio (241 mg, 1,75 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 50°C durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc =1 : 1), e separado por SFC para obter 49 mg do composto **65**, 55 mg do composto

**66.** Rendimento: 65%.

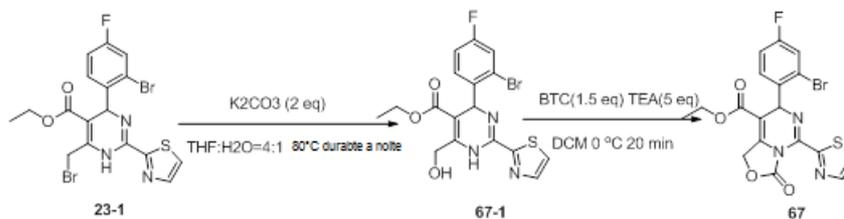
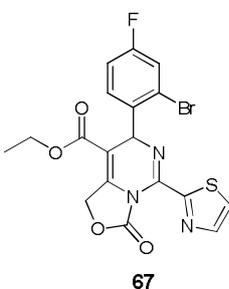
[00296] dados de RMN do Exemplo **65**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,05 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,54 (dd,  $J=7,6, 18,0$  Hz, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00297] LCMS (ESI)  $m/z$ : 537,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[00298] dados de RMN do Exemplo **66**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,34, 8,4$  Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,62 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H), 4,46 (dd,  $J=6,8, 12,4$  Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,06 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,66 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 1,14 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00299] LCMS (ESI)  $m/z$ : 537,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

### Exemplo 67



### Etapa 1 (Síntese do composto 67-1)

[00300] O Composto **23-1** (1,3 g, 2,6 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (40 mL) e água (10 mL), e carbonato de potássio (717 mg, 5,2 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 80°C du-

rante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto, ao qual foram adicionados 30 mL de EtOAc e 20 mL de água. A mistura foi extraída com EtOAc (20 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 400 mg do composto **67-1**. Rendimento: 35%.

[00301] LCMS (ESI) m/z: 439,8 [M+H<sup>+</sup>].

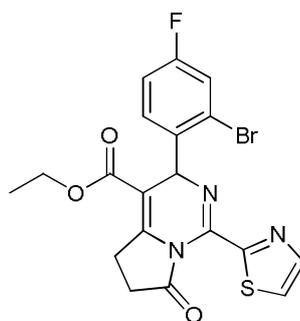
#### Etapa 2 (Síntese do Exemplo 67)

[00302] O Composto **67-1** (210 mg, 0,48 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e trietilamina (242 mg, 2,4 mmols), seguido por trifosgênio (210 mg, 0,72 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 15°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extinguida com 20 mL de água, e extraída com DCM (20 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia *flash* para obter 80 mg do Exemplo **67**. Rendimento: 24%.

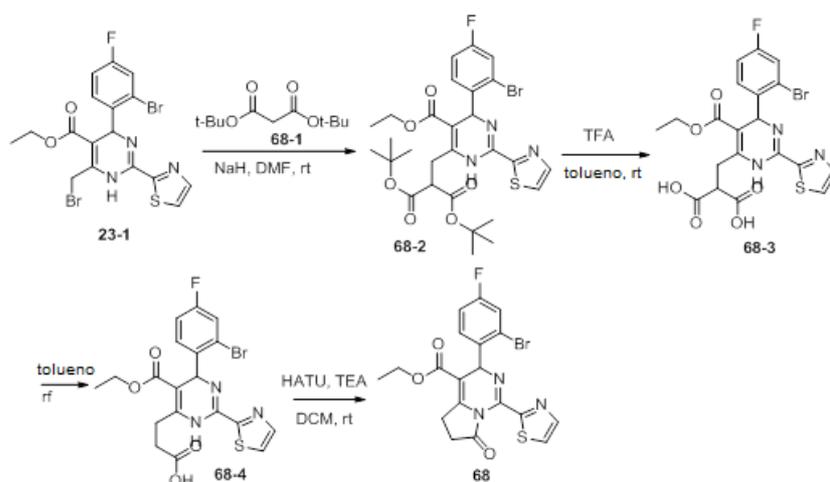
[00303] dados de RMN do Exemplo **67**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,92 (d, J=4,5 Hz, 2H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,63 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,92-4,12 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00304] LCMS (ESI) m/z: 466,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Exemplo 68



**68**



### Etapa 1 (Síntese do composto **68-2**)

[00305] O Composto **23-1** (500 mg, 1 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida anidrosa (10 mL), e **68-1** (216 mg, 1 mmol), hidreto de sódio (29 mg, 1,2 mmol) foram adicionados. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com (200 mL x 3) EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (200 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 120 mg do produto **68-2**. Rendimento: 19%.

[00306] LCMS (ESI) *m/z*: 638,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese do composto **68-3**)

[00307] O Composto **68-2** (120 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em tolueno (5 mL), e anidrido trifluoroacético (21,9 mg, 0,23 mmol) foi adicionado. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com (100 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado

por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 100 mg do produto bruto **68-3**. Rendimento: 100%.

[00308] LCMS (ESI) m/z: 526,0 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do composto **68-4**)

[00309] O Composto **68-3** (100 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em tolueno (5 mL) e agitado sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com (100 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 60 mg do produto bruto **68-4**. Rendimento: 66%.

[00310] LCMS (ESI) m/z:482,0 [M+H<sup>+</sup>].

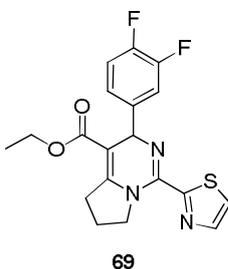
Etapa 4 (Síntese do composto **68**)

[00311] O Composto **68-4** (60 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e HATU (56 mg, 0,16 mmol), trietilamina (53 mg, 0,52 mmol) foram adicionados. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi extraída com (100 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 50 mg do produto **68**. Rendimento: 88%.

[00312] dados de RMN do Exemplo **68**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRILE-d<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,16 (dt, J=2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,00-4,11 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00313] LCMS (ESI) m/z:464,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 69**

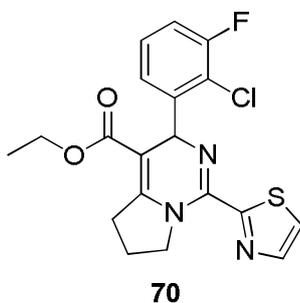


[00314] O Exemplo **69** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00315] dados de RMN do Exemplo **69**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,15 (s, 1H), 7,92 (br. s., 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,07-4,35 (m, 3H), 3,69 (d, J=11,80 Hz, 1H), 3,17 (br. s., 1H), 2,41 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 1,21 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00316] LCMS (ESI) m/z: 390,1 [M+H<sup>+</sup>].

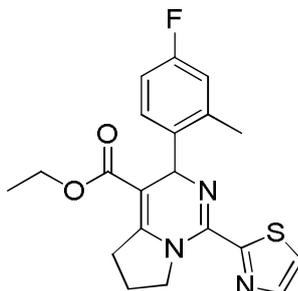
**Exemplo 70**



[00317] O Exemplo **70** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

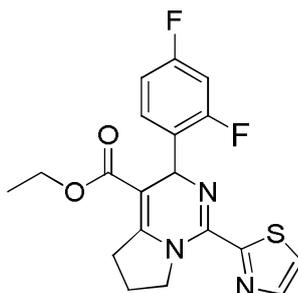
[00318] dados de RMN do Exemplo **70**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,94 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,34 (ddd, J=3,8, 7,7, 10,8 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,00 (td, J=9,2, 17,9 Hz, 1H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00319] LCMS (ESI) m/z: 406,0 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplo 71**71**

[00320] O Exemplo **71** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

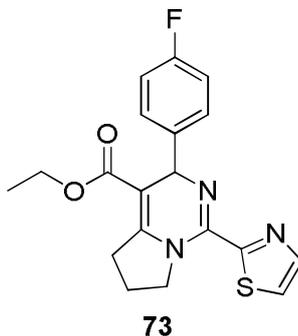
[00321] LCMS (ESI) m/z: 386,1 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplo 72**72**

[00322] O Exemplo **72** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00323] dados de RMN do Exemplo **72**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,73-6,84 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H).

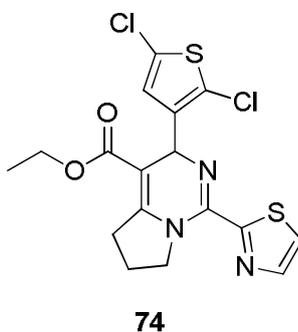
[00324] LCMS (ESI) m/z: 390,0 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplo 73

[00325] O Exemplo **73** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00326] dados de RMN do Exemplo **73**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (br. s., 1H), 7,39 (d,  $J=15,0$  Hz, 3H), 6,99 (br. s., 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,05-4,50 (m, 4H), 3,34 (br. s., 1H), 2,99 (br. s., 1H), 1,89-2,27 (m, 2H), 1,25 (br. s., 3H).

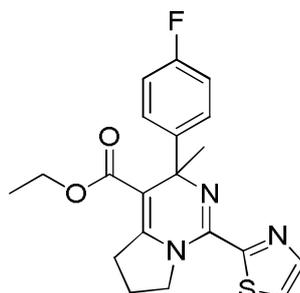
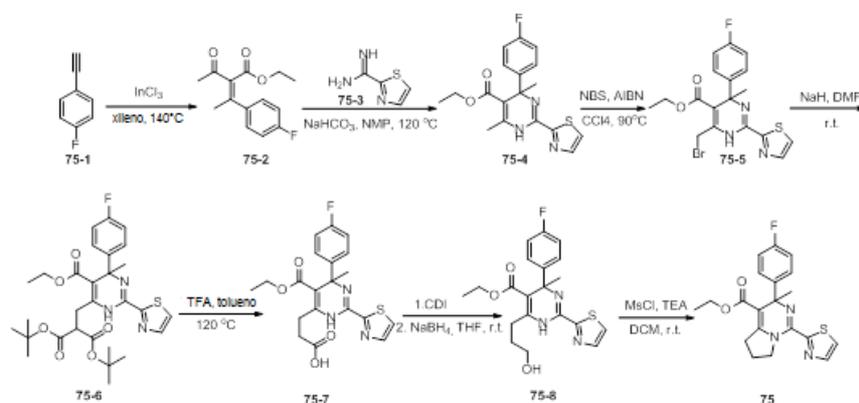
[00327] LCMS (ESI)  $m/z$ : 372,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 74

[00328] O Exemplo **74** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00329] dados de RMN do Exemplo **74**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45 (ddd,  $J=3,0, 8,2, 11,2$  Hz, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,34 (ddd,  $J=3,2, 8,4, 18,0$  Hz, 1H), 2,98 (td,  $J=9,4, 18,3$  Hz, 1H), 1,95-2,22 (m, 2H), 1,24 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00330] LCMS (ESI)  $m/z$ : 427,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 75**75**Etapa 1 (Síntese do composto **75-2**)

[00331] O Composto **75-1** (30 g, 250 mmols) foi dissolvido em (500 mL) xileno, e em temperatura ambiente foi adicionado tricloreto de índio (5,5 g, 25 mmols). Depois da adição, a mistura foi agitada a 140°C durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e extraída com DCM (500 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (200 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (200 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 5,1 gramas de uma mistura de **75-2** incluindo cis- e trans-configurações a uma relação de 3:2, rendimento: 8%.

[00332] dados de RMN de uma configuração: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22-7,19 (m, 2,4H), 7,09-7,05 (m, 2,4H), 3,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

[00333] dados de RMN da outra configuração:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,22-7,19 (m, 1,6H), 7,09-7,05 (m, 1,6H), 3,53 (s, 2 H), 2,36 (s, 2H), 2,30 (s, 2H).

#### Etapa 2 (Síntese do composto **75-4**)

[00334] O Composto **75-3** (3,3 g, 20,4 mmols) foi dissolvido em (50 mL) N-metilpirrolidona, e em temperatura ambiente foi adicionado bicarbonato de sódio (4,97 g, 59,2 mmols). Depois da adição, a mistura foi agitada a 120°C durante a noite, em seguida resfriada, e **75-2** (5,1g, 20,4 mmols) foi lentamente adicionado. Depois da adição, a mistura reacional foi permitida reagir sob micro-ondas a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 3,1 g do composto **75-4**, rendimento: 42%.

[00335]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,95 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,72 (br. s., 1H), 7,56 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,46 (br. s., 2H), 7,01 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,94 (qdd, J=3,5, 7,0, 10,4 Hz, 2H), 2,32 (br. s., 3H), 1,93 (br. s., 3H), 1,02 (t, J=6,9 Hz, 3H).

#### Etapa 3 (Síntese do composto **75-5**)

[00336] O Composto **75-4** (3,1 g, 8,6 mmols) foi dissolvido em (50 mL) tetraclorometano, e em temperatura ambiente foram adicionados NBS (1,84 g, 10,32 mmols), AIBN (141 mg, 0,86 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada a 90°C durante uma hora. A mistura reacional foi resfriada, e o composto **75-2** (5,1g, 20,4 mmols) foi lentamente adicionado. Depois da adição, a mistura reacional foi permitida reagir sob micro-ondas a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução

de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 900 mg do composto **75-5**, rendimento: 24%.

[00337]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,86 (br. s., 1H), 7,69 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,03 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

#### Etapa 4 (Síntese do composto **75-6**)

[00338] Di-*terc*-Butil malonato (285 mg, 1,32 mmol) foi dissolvido em 10 mL N,N-dimetilformamida anidrosa, e hidreto de sódio (53 mg, 1,32 mmol) foi lentamente adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O composto **75-5** (480 mg, 1,1 mmol) foi adicionado à mistura reacional, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 200 mg do composto **75-6**, rendimento: 32%.

[00339]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (s., 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,34-7,53 (m, 2H), 7,01 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 3,94 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,74 (br. s., 1H), 3,01-3,31 (m, 3H), 1,86-2,04 (m, 3H), 1,41-1,54 (m, 18H), 1,02 (t,  $J=5,8$  Hz, 3H).

[00340] LCMS (ESI)  $m/z$ : 574,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

#### Etapa 5 (Síntese do composto **75-7**)

[00341] O Composto **75-6** (200 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em (5 mL) tolueno, e ácido trifluoroacético (798 mg, 7 mmols) foi lentamente adicionado. A temperatura foi elevada para 120°C, e a mistura foi agi-

tada a esta temperatura durante uma hora. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2) e solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para obter produto bruto 130 mg do Exemplo **75-7**, rendimento: 86%.

[00342] LCMS (ESI) m/z: 418,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 6 (Síntese do composto **75-8**)

[00343] O Composto **75-6** (130 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em 10 mL de tetra-hidrofurano seco, e em temperatura ambiente foi adicionado carbonildiimidazol (147 mg, 0,91 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, e em seguida foi adicionado a uma solução de boroidreto de sódio (118 mg, 3,1 mmols) em 10 mL metanol. Depois da adição, a reação foi reagida em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 70 mg do composto **75-8**, rendimento: 56%.

[00344] LCMS (ESI) m/z: 403,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 7 (Síntese do Exemplo **75**)

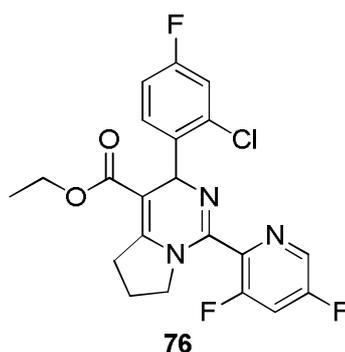
[00345] O Composto **75-8** (70 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM seco, e em temperatura ambiente trietilamina (35 mg, 0,34 mmol), cloreto de metanossulfonila (29 mg, 0,25 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20

mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 50 mg do Exemplo **75**, rendimento: 76%.

[00346] dados de RMN do Exemplo **75**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J=5,5, 8,5$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 4,21-4,39 (m, 2H), 3,98 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,12 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 2,06 (q,  $J=7,4$  Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,06 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00347] LCMS (ESI)  $m/z$ : 386,5  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

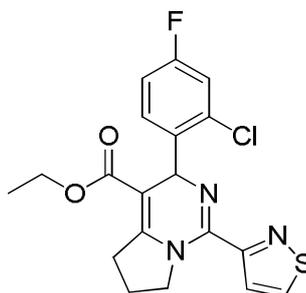
### Exemplo 76



[00348] O Exemplo **76** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00349] dados de RMN do Exemplo **76**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,54 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,09 (dt,  $J=2,0, 9,2$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,21 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,90-4,03 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 2H), 1,08 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

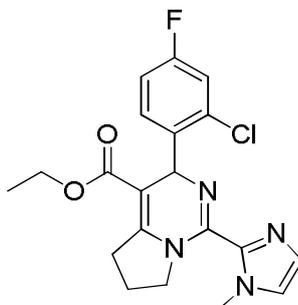
[00350] LCMS (ESI)  $m/z$ : 436,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 77**77**

[00351] O Exemplo **77** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00352] dados de RMN do Exemplo **77**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,56 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,34 (dd,  $J=6,2, 8,2$  Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,5, 8,2$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 3H), 3,39 (ddd,  $J=4,0, 8,4, 18,2$  Hz, 1H), 3,02-3,16 (m, 1H), 1,96-2,19 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

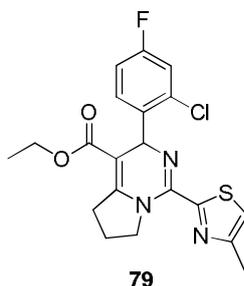
[00353] LCMS (ESI)  $m/z$ : 406,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 78**78**

[00354] O Exemplo **78** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00355] dados de RMN do Exemplo **78**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,33-7,26 (m, 1H), 7,12 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 6,92 (t,  $J=7,4$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,21 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 4,04 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H), 3,96 (br. s., 1H), 3,63 (br. s., 3H), 3,44-3,31 (m, 1H), 3,10 (td,  $J=8,9, 17,8$  Hz, 1H), 2,15-1,91 (m, 2H), 1,13 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

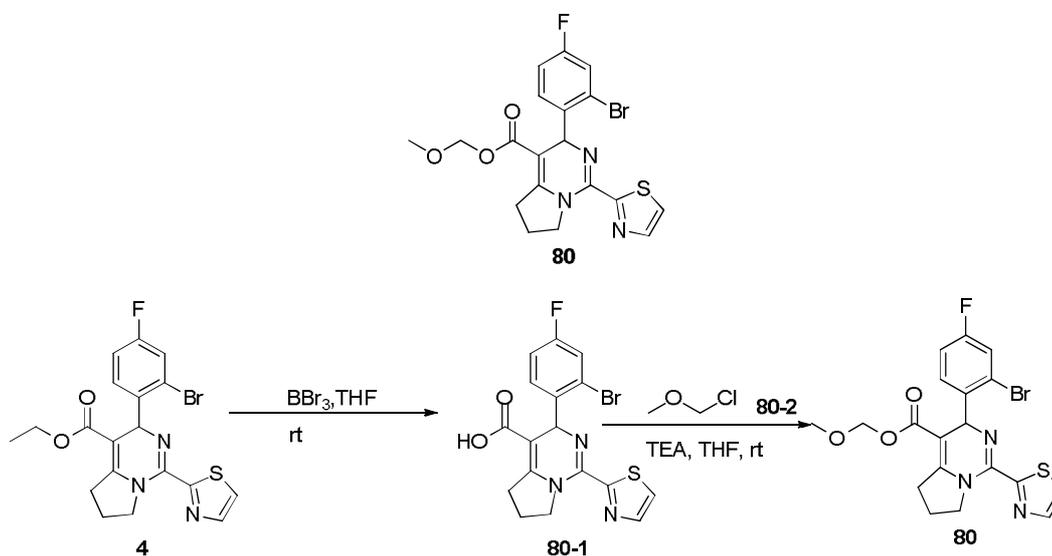
[00356] LCMS (ESI)  $m/z$ : 403,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 79**

[00357] O Exemplo **79** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **1**.

[00358] dados de RMN do Exemplo **79**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,29-7,33 (m, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,5, 8,8$  Hz, 1H), 6,87-6,98 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,40 (ddd,  $J=3,5, 8,0, 11,2$  Hz, 1H), 4,19-4,31 (m, 1H), 4,07 (dq,  $J=1,6, 7,0$  Hz, 2H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,08 (td,  $J=9,2, 18,2$  Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,01-2,25 (m, 2H), 1,16 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00359] LCMS (ESI)  $m/z$ : 420,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 80****Etapa 1 (Síntese do composto 80-1)**

[00360] O Composto **4** (500 mg, 1,11 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (10 mL), e 1 mL de tribrometo de boro foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com (50 mL x 3) EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas,

sequencialmente lavadas com água (30 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (30 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 400 mg do produto, composto **80-1**, rendimento: 85%.

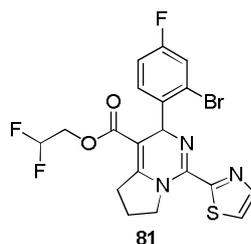
#### Etapa 2 (Síntese do Exemplo 80)

[00361] O Composto **80-1** (50 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (3mL), e trietilamina (48 mg, 0,48 mmol), composto **80-2** (19 mg, 0,24 mmol) foram lentamente adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 400 mg do produto, Exemplo **80**, rendimento: 61%.

[00362] dados de RMN do Exemplo **80**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,76 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,23 (dd,  $J=2,8, 8,8$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4, 8,2$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,19 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 5,04 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,41 (ddd,  $J=3,6, 8,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (td,  $J=9,3, 18,4$  Hz, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,06 -1,93 (m, 1H).

[00363] LCMS (ESI)  $m/z$ : 466,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Exemplo 81



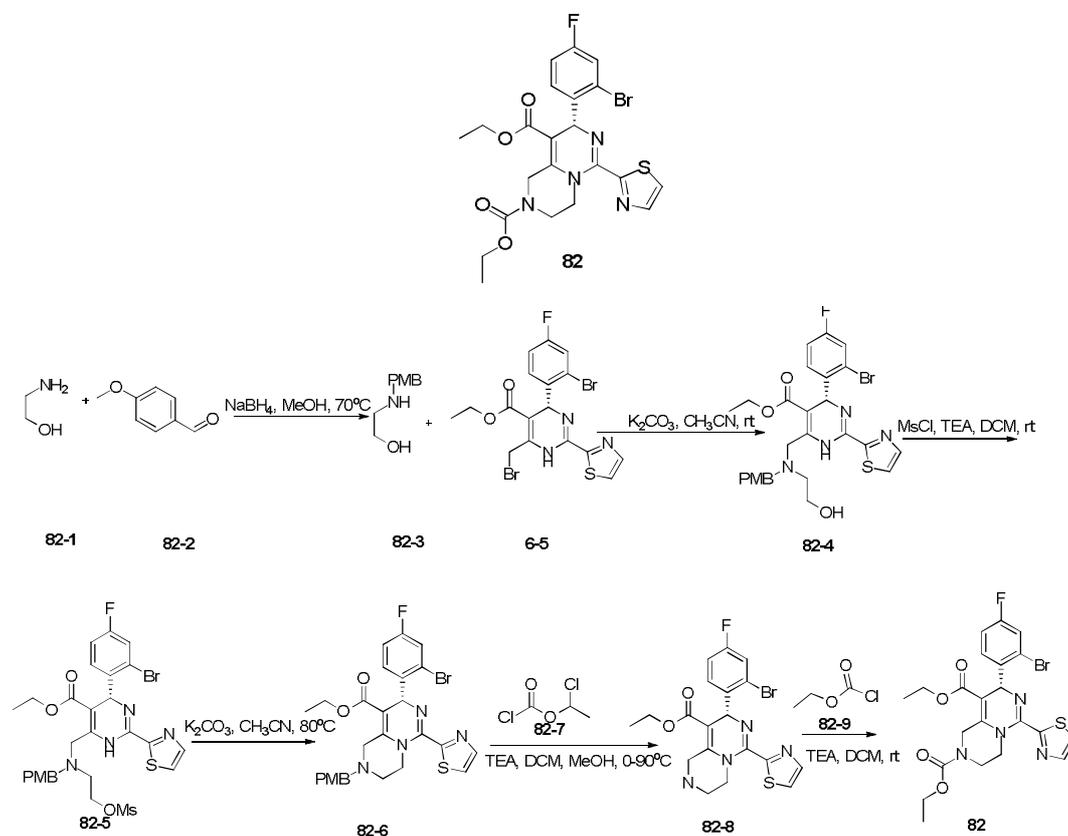
[00364] O Exemplo **81** foi preparado de acordo com o método como

descrito no Exemplo **80**.

[00365] dados de RMN do Exemplo **81**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,6, 8,2$  Hz, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 5,99-5,66 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,20 (dt,  $J=4,0, 13,6$  Hz, 2H), 3,39 (ddd,  $J=3,8, 8,5, 18,3$  Hz, 1H), 3,08 (td,  $J=9,2, 18,3$  Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H).

[00366] LCMS (ESI)  $m/z$ : 486,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 82



### Etapa 1 (Síntese do composto 82-3)

[00367] O Composto **82-1** (2,25 g, 36,9 mmols) foi dissolvido em metanol (30 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado o composto **82-2** (5,01 g, 36,9 mmols). A temperatura foi elevada para  $70^\circ\text{C}$ , e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e boroidreto de sódio (1,4 g, 36,9 mmols) foi lentamente adicionado. Depois da adição, a temperatura foi elevada

para 70°C, e a mistura foi agitada durante duas horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 3), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10: 1) para obter 6,0 g do composto **82-3**, rendimento: 90%.

[00368]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,24 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 3,75(s, 2H), 3,65 (t,  $J=5,2$  Hz, 2H), 2,79 (t,  $J=5,2$  Hz, 2H), 2,34 (br, 2H).

#### Etapa 2 (Síntese do composto **82-4**)

[00369] O Composto **82-3** (1,0 g, 5,5 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (30 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados composto **6-5** (2,8 g, 5,5 mmols), carbonato de potássio (1,5 g, 11 mmols). Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão, e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2) e solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 2,7 g do composto **82-4**, rendimento: 82%.

[00370] LCMS (ESI)  $m/z$ : 602,9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

#### Etapa 3 (Síntese do composto **82-5**)

[00371] O Composto **82-4** (2,5 g, 4,2 mmols) foi dissolvido em DCM anidro (20 mL), e trietilamina (839 mg, 8,3 mmols), cloreto de metanossulfonila (710 mg, 6,23 mmols) foram adicionados. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi extraída com (200 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi la-

vada com solução salina saturada (200 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 2,8 g do produto **82-5**, rendimento: 99%.

[00372] LCMS (ESI) m/z: 681,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese do composto **82-6**)

[00373] O Composto **82-5** (2,8 g, 4,1 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (30 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (1,1 g, 8,2 mmols). Depois da adição, a mistura reacional foi aquecida a 80°C e agitada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão, e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (100 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 2,0 g do composto **82-6**, rendimento: 83%.

[00374] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,10 (d, J=16,4 Hz, 1H), 3,91 (dq, J=3,6, 7,01, 13,2 Hz, 2H), 3,70-3,75 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00375] LCMS (ESI) m/z: 585,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do composto **82-8**)

[00376] O Composto **82-6** (420 mg, 0,7 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e a 0°C foram adicionados trietilamina (145 mg, 1,43 mmol), composto **82-7** (205 mg, 1,43 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 horas, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. 5 mL Metanol foi adicionado, a temperatura foi elevada

para 80°C, e a mistura foi agitada durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão, e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (50 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (50 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 300 mg do composto **82-8**, rendimento: 90%.

[00377]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,58-4,29 (m, 2H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 1,14 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00378] LCMS (ESI)  $m/z$ : 465,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Etapa 6 (Síntese do Exemplo 82)

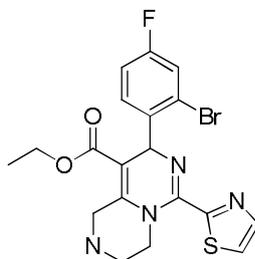
[00379] O Composto **82-8** (100 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (22 mg, 0,2 mmol), composto **82-9** (23 mg, 0,2 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi extinguida por água, e extraída com (30 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (20 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 56 mg do Exemplo **82**, rendimento: 49%.

[00380] dados de RMN do Exemplo **82**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,6 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,96 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,23 (br. s., 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 4,20 (q,  $J=6,4$  Hz, 2H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,92 (d,  $J=14,4$  Hz, 2H), 3,55 (br. s., 1H), 1,30 (t,  $J=6,8$  Hz,

3H), 1,17 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00381] LCMS (ESI) m/z: 537,2 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 83



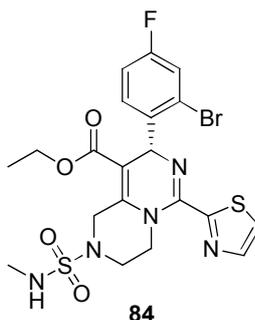
83

[00382] O Exemplo **83** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82-8**.

[00383] dados de RMN do Exemplo **83**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,99 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,58-4,29 (m, 2H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 1,14 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00384] LCMS (ESI) m/z: 465,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 84



84

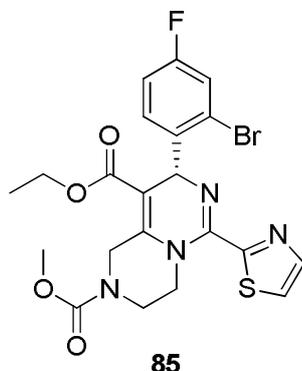
[00385] O Exemplo **84** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00386] dados de RMN do Exemplo **84**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,01 (dt, J=2,8, 8,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,24 (d, J=16,6 Hz, 1H), 4,77-4,87 (m, 1H), 4,64 (d, J=16,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,78 (d, J=5,6 Hz,

3H), 1,17 (t, J=7,0 Hz, 3H).

[00387] LCMS (ESI) m/z: 558,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 85

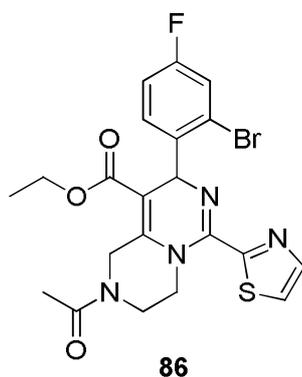


[00388] O Exemplo **85** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00389] dados de RMN do Exemplo **85**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=6,0, 8,4 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,24-5,41 (m, 1H), 5,05 (d, J=19,2 Hz, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 4,08-4,23 (m, 2H), 3,99 (br. s., 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 1H), 1,21 (t, J=6,4 Hz, 3H).

[00390] LCMS (ESI) m/z: 522,8 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 86



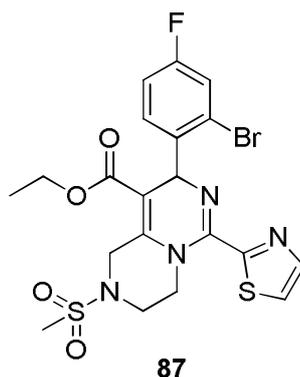
[00391] O Exemplo **86** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00392] dados de RMN do Exemplo **86**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,4, 8,0

Hz, 1H), 7,20 (dd, J=6,0, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,15-4,90 (m, 2H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00393] LCMS (ESI) m/z: 507,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 87

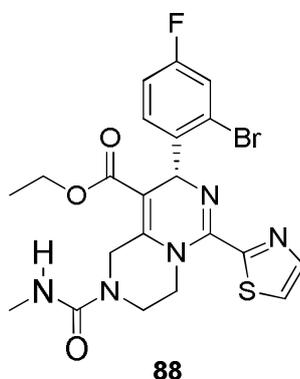


[00394] O Exemplo **87** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00395] dados de RMN do Exemplo **87**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=6,0, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dt, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,14-4,90 (m, 2H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00396] LCMS (ESI) m/z: 543,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 88



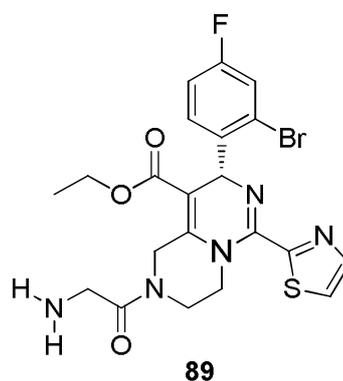
[00397] O Exemplo **88** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00398] dados de RMN do Exemplo **88**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7,84 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=6,0, 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dt, J=2,5, 8,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,99-5,20 (m, 2H), 4,88 (d, J=3,8 Hz, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 3,93-4,23 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 1H), 2,89 (d, J=4,5 Hz, 3H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00399] LCMS (ESI) m/z: 544,0 [M+Na<sup>+</sup>].

### Exemplo 89

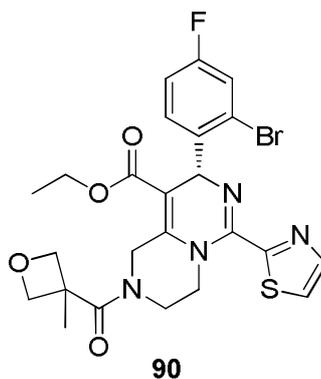


[00400] O Exemplo **89** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00401] dados de RMN do Exemplo **89**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,85 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 5,39-5,07 (m, 2H), 5,04-4,77 (m, 2H), 4,22-3,95 (m, 4H), 3,80-3,50 (m, 4H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00402] LCMS (ESI) m/z: 522,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 90



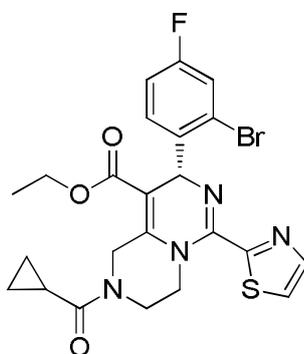
[00403] O Exemplo **90** foi preparado de acordo com o método como

descrito no Exemplo **82**.

[00404] dados de RMN do Exemplo **90**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 6,98 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,02 (dd,  $J=2,8, 5,6$  Hz, 2H), 4,97-4,77 (m, 3H), 4,48 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 4,16-3,96 (m, 4H), 3,76-3,67 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,20-1,08 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00405] LCMS (ESI)  $m/z$ : 563,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 91

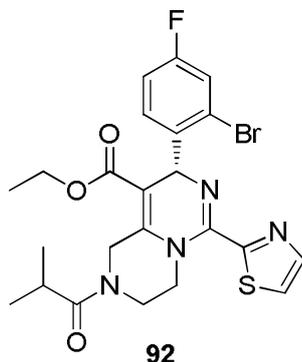


**91**

[00406] O Exemplo **91** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00407] dados de RMN do Exemplo **91**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 5,78-5,23 (m, 2H), 4,95-4,70 (m, 1H), 4,27-3,99 (m, 4H), 3,73-3,40 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,86 (s, 2H).

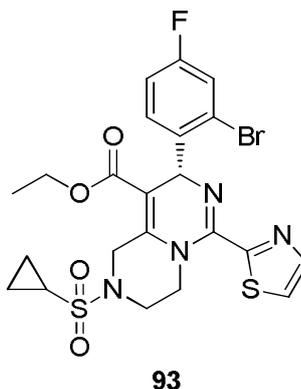
[00408] LCMS (ESI)  $m/z$ : 533,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 92**

[00409] O Exemplo **92** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00410] dados de RMN do Exemplo **92**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39-7,34 (m,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=6,0$ , 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,55-5,11 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,68-3,53 (m, 1H), 2,98 (td,  $J=6,8$ , 13,6 Hz, 1H), 1,23-1,12 (m, 9H).

[00411] LCMS (ESI)  $m/z$ : 535,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 93**

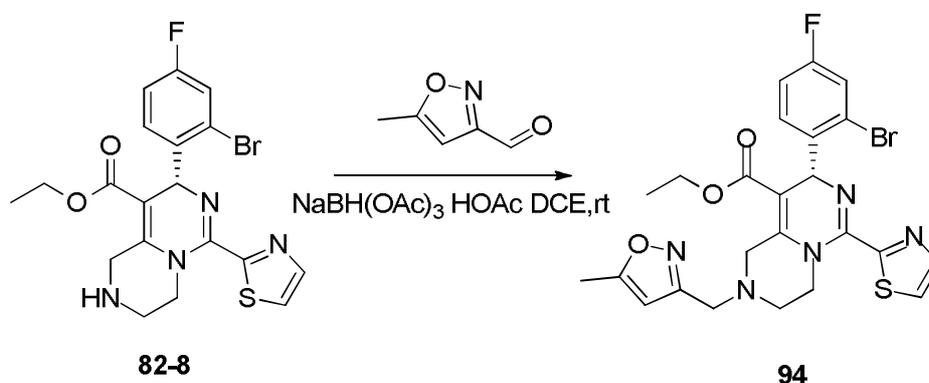
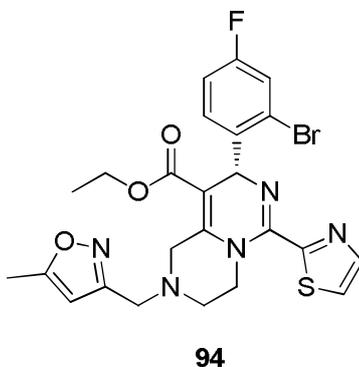
[00412] O Exemplo **93** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **82**.

[00413] dados de RMN do Exemplo **93**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=6,0$ , 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,15-4,91 (m, 2H), 4,87 (td,  $J=4,4$ , 13,6 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,75 (td,  $J=4,0$ , 12,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,44-

2,35 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 5H), 1,01-0,86 (m, 2H).

[00414] LCMS (ESI) m/z: 569,0 [M+H<sup>+</sup>].

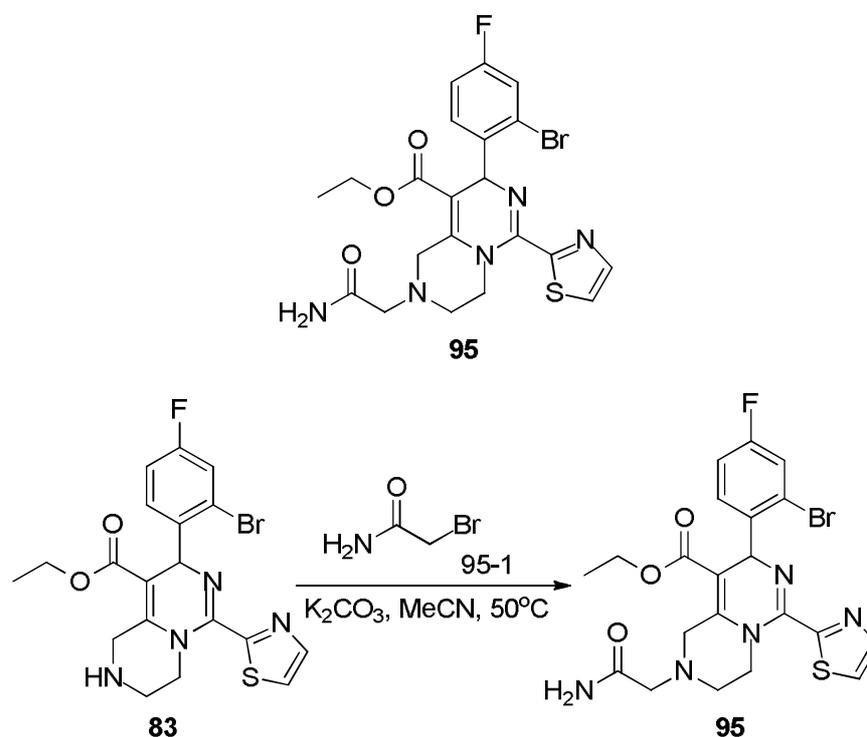
**Exemplo 94**



[00415] O Composto **82-8** (93 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL), e um aldeído correspondente (44 mg, 0,4 mmol), acetoboroi-dreto de sódio (127 mg, 0,6 mmol) e acético ácido (60 mg, 1 mmol) foram adicionados. Os reagentes foram agitados em temperatura ambiente durante 20 minutos e em seguida concentrados sob pressão reduzida para obter o bruto, que foi separado por HPLC preparativa para obter 10 mg do Exemplo **94**, rendimento 10%.

[00416] dados de RMN do Exemplo **94**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,96 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,24-7,39 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 4,56-4,65 (m, 1 H), 4,43 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J=16,4 Hz, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,84 (d, J=16,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 2,77-2,89 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,04 (t, J=7,0 Hz, 3 H).

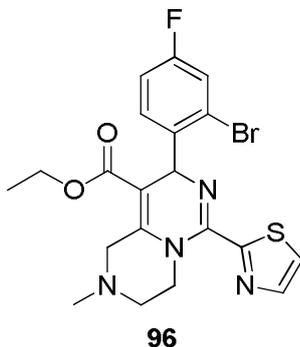
[00417] LCMS (ESI) m/z: 560,1 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplo 95

[00418] O Composto **83** (50 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL), e composto **95-1** (45 mg, 0,33 mmol), carbonato de potássio (76 mg, 0,55 mmol) foram adicionados. Depois da adição, a temperatura foi elevada para 50°C, e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada, seguido por filtração por sucção. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o bruto, que foi separado por HPLC preparativa para obter 23 mg do Exemplo **95**, rendimento 41%.

[00419] dados de RMN do Exemplo **95**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,95 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,26 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 5,97 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,23 (d,  $J=16,6$  Hz, 1H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,87 (d,  $J=16,8$  Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 1,05 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

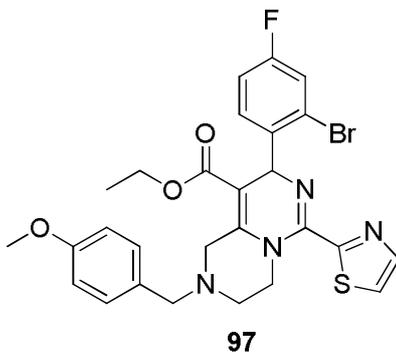
[00420] LCMS (ESI)  $m/z$ : 522,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 96**

[00421] O Exemplo **96** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00422] dados de RMN do Exemplo **96**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (br. s., 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 6,99 (br. s., 1H), 6,13 (br. s., 1H), 4,87 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 4,56 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 4,20-3,92 (m, 2H), 3,49 (d,  $J=15,6$  Hz, 2H), 2,91-2,68 (m, 2H), 2,49 (br. s., 3H), 1,14 (t,  $J=6,4$  Hz, 3H).

[00423] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

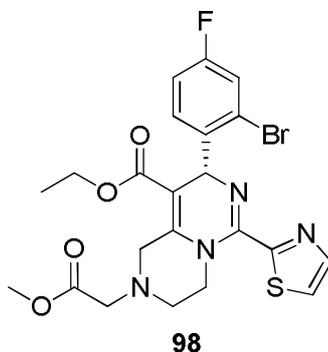
**Exemplo 97**

[00424] O Exemplo **97** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00425] dados de RMN do Exemplo **97**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,93 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,91 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,10 (d,  $J=16,4$  Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 0,98 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00426] LCMS (ESI) m/z: 585,0 [M+H<sup>+</sup>].

Exemplo 98

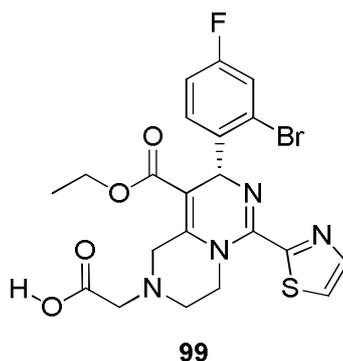


[00427] O Exemplo **98** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00428] dados de RMN do Exemplo **98**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,30 (d, J=16,6 Hz, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,03-2,86 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00429] LCMS (ESI) m/z: 537,1 [M+H<sup>+</sup>].

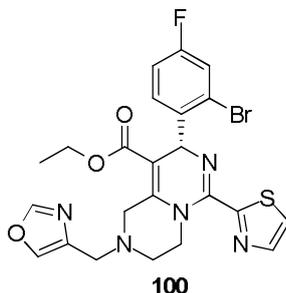
Exemplo 99



[00430] O Exemplo **99** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00431] dados de RMN do Exemplo **99**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (br. s., 1H), 7,86 (br. s., 1H), 7,59 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,26 (br. s., 1H), 5,97 (s, 1H), 4,57 (br. s., 1H), 4,33-4,02 (m, 2H), 3,92 (br. s., 2H), 3,23-2,79 (m, 5H), 1,02 (br. s., 3H).

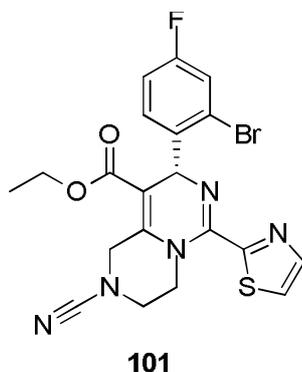
[00432] LCMS (ESI) m/z: 523,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 100**

[00433] O Exemplo **100** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **94**.

[00434] dados de RMN do Exemplo **100**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J=8,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,24 (d,  $J=16,4$  Hz, 1H), 3,89-4,04 (m, 2H), 3,78 (d,  $J=16,4$  Hz, 1 H), 3,64 (s, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 2,84 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H), 1,05 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

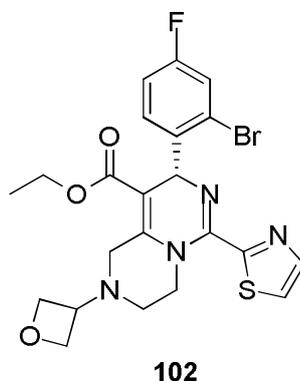
[00435] LCMS (ESI)  $m/z$ : 546,1 [ $M+H^+$ ].

**Exemplo 101**

[00436] O Exemplo **101** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00437] dados de RMN do Exemplo **101**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,02 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,06-4,79 (m, 3H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,16 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

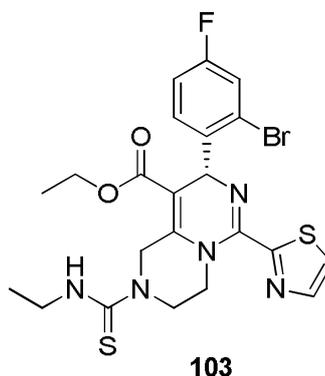
[00438] LCMS (ESI)  $m/z$ : 489,8 [ $M+H^+$ ].

**Exemplo 102**

[00439] O Exemplo **102** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **94**.

[00440] dados de RMN do Exemplo **102**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,02 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,87 (td,  $J=4,4, 12,0$  Hz, 1H), 4,77 (q,  $J=6,4$  Hz, 2H), 4,69 (q,  $J=6,4$  Hz, 2H), 4,39 (d,  $J=15,8$  Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,99 (qd,  $J=7,2, 10,8$  Hz, 1H), 3,72 (quin,  $J=6,2$  Hz, 1H), 3,56 (d,  $J=16,0$  Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 2,74 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00441] LCMS (ESI)  $m/z$ : 521,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 103**

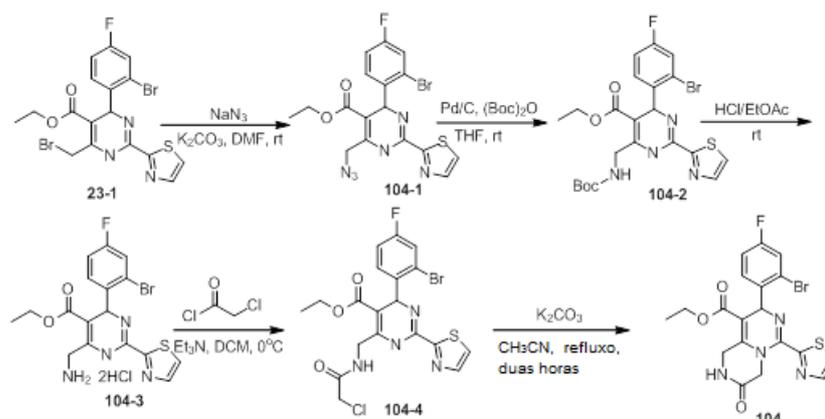
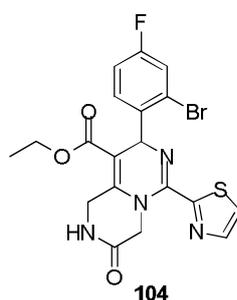
[00442] O Exemplo **103** foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **95**.

[00443] dados de RMN do Exemplo **103**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J=2,4, 8,4$

Hz, 1H), 7,19 (dd, J=6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,17 (br. s., 1H), 5,34-5,47 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,47 (ddd, J=4,4, 7,2, 12,0 Hz, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,93 (ddd, J=4,4, 7,6, 12,0 Hz, 1H), 3,76 (quin, J=6,4 Hz, 2H), 1,27-1,32 (m, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00444] LCMS (ESI) m/z: 551,8 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 104



### Etapa 1 (Síntese do Exemplo 104-1)

[00445] O Composto **23-1** (1,0 g, 1,99 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida anidrosa (100 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado azida de sódio (240 mg, 9,69 mmols). Depois da adição, a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi extraída com (300 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (200 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1,1 g do Exemplo **104-1**, rendimento: 100%.

[00446] LCMS (ESI) m/z: 466,6 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do Exemplo 104-2)

[00447] Pd/C (100 mg) foi dissolvido em 100 mL de tetra-hidrofurano anidro, e em temperatura ambiente foram adicionados **104-1** (1,1 g, 2,37 mmols), Boc<sub>2</sub>O (618 mg, 2,84 mmols). Depois da adição, a mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (3,16 kg/cm<sup>2</sup> (45 psi)) em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 760 mg do Exemplo **104-2**, rendimento: 60%.

[00448] LCMS (ESI) m/z: 560,9 [M+Na<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do Exemplo 104-3)

[00449] **104-2** (760 mg, 1,41 mmol) foi dissolvido em EtOAc (5 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado uma solução de HCl em EtOAc (10 mL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, lavada com EtOAc e filtrada para obter 700 mg do Exemplo **104-3**, rendimento: 97%.

[00450] LCMS (ESI) m/z: 462,7 [M+Na<sup>+</sup>].

Etapa 4 (Síntese do Exemplo 104-4)

[00451] **104-3** (700 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e a 0°C, trietilamina (470 mg, 4,6 mmols), cloreto de cloroacetila (0,1 mL, 1,4 mmol) foram adicionados. Depois da adição, a temperatura foi elevada para a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante uma hora. A mistura reacional foi extraída com (100 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (100 mL x 2), solução salina saturada (100 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromato-

grafia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 700 mg do Exemplo **104-4**, rendimento: 97%.

[00452] LCMS (ESI) m/z: 538,7 [M+H<sup>+</sup>].

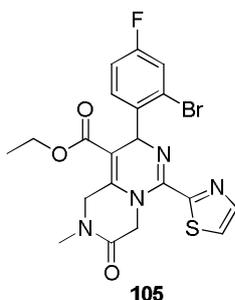
#### Etapa 5 (Síntese do Exemplo 104)

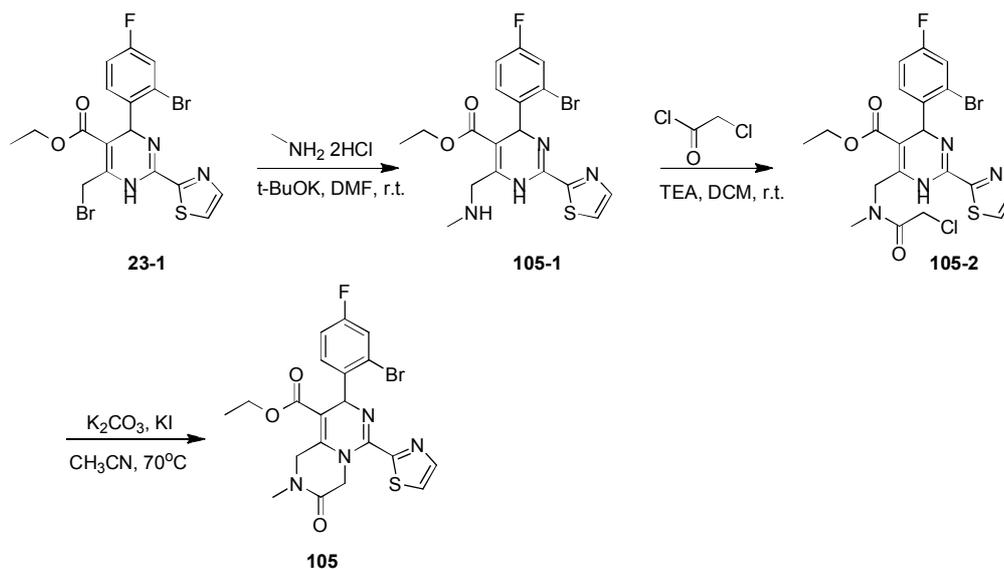
[00453] **104-4** (110 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (2 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (59 mg, 0,42 mmol). Depois da adição, a temperatura foi elevada até o refluxo e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e em seguida extraída com (30 mL x 3) DCM. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (30 mL x 2), solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 5 mg do Exemplo **104**, rendimento: 5%.

[00454] dados de RMN do Exemplo **104**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (d, J =3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J =3,2 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,00 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,52 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,23 (dq, J=3,2, 7,1 Hz, 2H), 3,47 (d, J=1,6 Hz, 1H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00455] LCMS (ESI) m/z: 478,8 [M+H<sup>+</sup>].

#### Exemplo 105





### Etapa 1 (Síntese do Exemplo 105-1)

[00456] O Composto **23-1** (300 mg, 0,6 mmol) foi dissolvido em *N,N*-diformilacetamida anidrosa (10 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados cloridrato de metilamina (405 mg, 0,6 mmol), *tert*-butóxido de potássio (334 mg, 2,98 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc (100 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 160 mg do Exemplo **105-1**, rendimento: 59%.

[00457] LCMS (ESI) *m/z*: 452,9 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapas 2, 3 (Síntese do Exemplo 105)

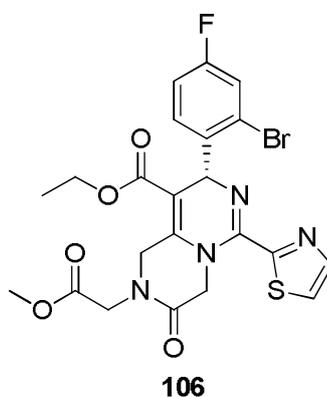
[00458] As etapas 2, 3 do Exemplo **105** foram iguais àquelas do Exemplo **104**.

[00459] dados de RMN do Exemplo **105**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,12 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,26 (d, J=16,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J=4,0 Hz, 2H), 4,37 (d, J=16,0 Hz, 1H), 4,09 (dq, J=3,2, 7,2 Hz,

2H), 3,11 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00460] LCMS (ESI) m/z: 492,8 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 106**

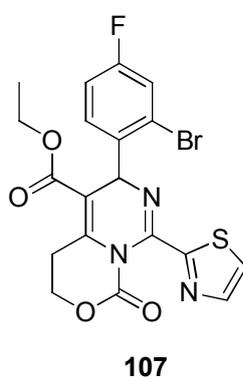


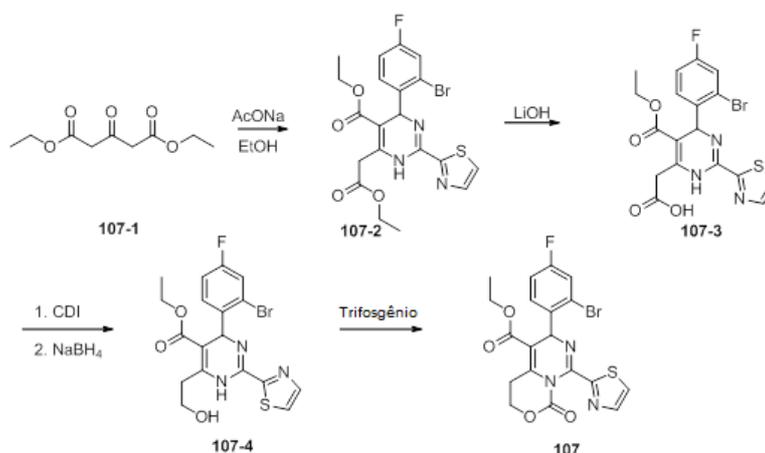
[00461] O Exemplo foi preparado de acordo com o mesmo método tal como aquele do Exemplo **104**.

[00462] dados de RMN do Exemplo **106**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me-OD-d<sub>4</sub>) δ: 7,95 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,38-5,19 (m, 2H), 5,03 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,21 (d, J=17,6 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00463] LCMS (ESI) m/z: 550,8 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 107**





### Etapa 1 (Síntese do composto **107-2**)

[00464] O Composto **107-1** (8,0 g, 39,6 mmols) foi dissolvido em etanol anidro (200 mL), e 2-bromo-4-fluorobenzaldeído (8,0 g, 39,6 mmols), cloridrato de tiazoldicarboxamida (6,5 g, 39,6 mmols), acetato de sódio (6,5 g, 79,2 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi lentamente aquecida em refluxo, e a reação foi agitada sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com (500 mL x 3) EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (300 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 5,0 g do produto **107-2**, rendimento: 25,5%.

[00465] LCMS (ESI) m/z: 496,0 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 (Síntese do composto **107-3**)

[00466] O Composto **107-2** (5,0 g, 10,0 mmola) foi dissolvido em 80 mL de tetra-hidrofurano e 80 mL de água, e LiOH (1,3 g, 30,2 mmola) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 15°C durante duas horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto. Ao produto bruto foram adicionados 100 mL de *tert*-butil metil éter e água (50 mL), seguido por adição lenta de HCl

a 1N para ajustar até o pH=3 e extração. As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 3,0 g do composto **107-3**, rendimento: 37,9%.

[00467]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,13 (s, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 7,60 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,88 (d, J=6,8 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H).

#### Etapa 3 (Síntese do composto 107-4)

[00468] O Composto **107-3** (3,0 g, 6,4 mmols) foi dissolvido em DCM anidro (60 mL), e carbonildiimidazol (2,1 g, 12,8 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada a 15°C durante 30 minutos, e em seguida vertida em borodreto de sódio (4,9 g, 64 mmols) em metanol (30 mL), agitada durante 15 minutos. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e DCM (100 mL), e extraída com DCM (50 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 1 : 1) para obter 1,0 g do composto **107-4**, rendimento: 34,4%.

[00469]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,59 (br. s., 1H), 7,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,48-7,64 (m, 1H), 7,41 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,02-6,25 (m, 1H), 4,04 (d, J=7,2 Hz, 4H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,19 (br. s., 1H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3H).

#### Etapa 4 (Síntese do Exemplo 107)

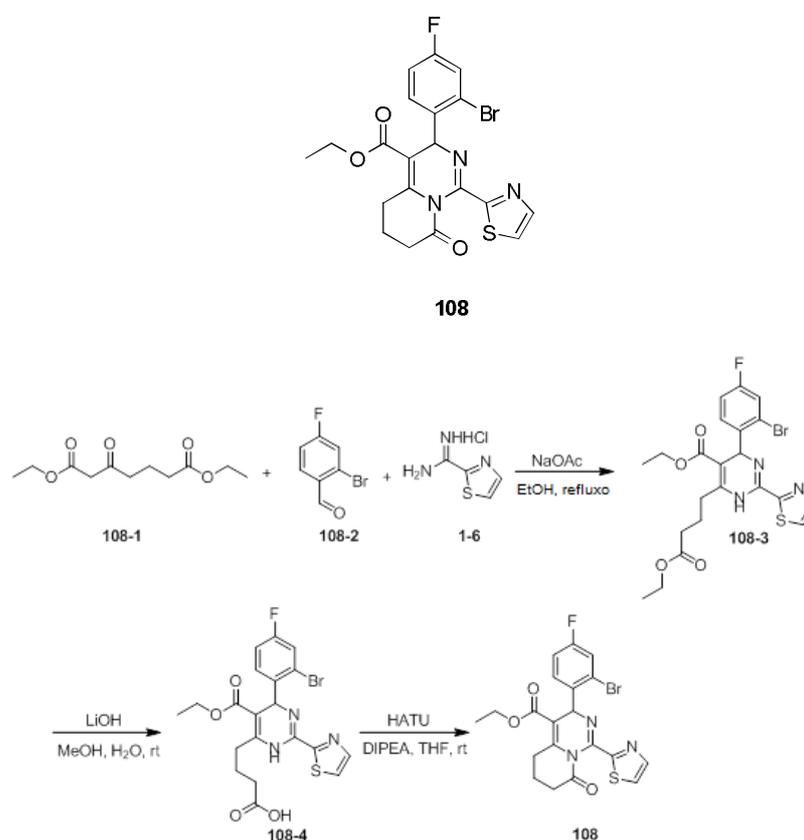
[00470] O Composto **107-4** (200 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (10 mL), e trifosgênio (196 mg, 0,66 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada a 15°C durante 10 minutos. À mis-

tura reacional foi adicionado terc-butóxido de potássio (1,32 mL, 1,32 mmol, 1M em THF), a mistura foi agitada durante 60 minutos. A mistura reacional foi diluída com água (20 mL) e DCM (10 mL), e extraída com DCM (20 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e purificado com placa de sílica-gel prep. para obter o produto bruto, que também foi purificado por cromatografia preparativa para obter 11 mg do Exemplo **107**, rendimento: 5,2%.

[00471] dados de RMN do Exemplo **107**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,88 (m, 1H), 7,53 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,88-7,13 (m, 1H), 5,99-6,27 (s, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,07 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,30-3,68 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 2H), 1,13 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00472] LCMS (ESI)  $m/z$ : 479,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 108



Etapa 1 (Síntese do composto **108-3**)

[00473] O Composto **108-1** (1,0 g, 4,3 mmols) foi dissolvido em etanol anidro (30 mL), e 2-bromo-4-fluorobenzaldeído (883 mg, 4,3 mmols), cloridrato de tiazoldicarboxamidina (709 mg, 4,3 mmols), acetato de sódio (1,06 g, 12,9 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi lentamente aquecida em refluxo, e a reação foi agitada sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com (40 mL x 3) EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 600 mg do produto **108-3**, rendimento: 27%.

[00474] LCMS (ESI) m/z: 524,0 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do composto **108-4**)

[00475] O Composto **108-4** (600 mg, 1,1 mmol) foi dissolvido em metanol (8 mL) e água (8 mL), e LiOH (264 mg, 11 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 15°C durante 16 horas. Com TLC (PE:EA; 5:1) que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto. Ao produto bruto foi adicionado EtOAc (30 mL) e água (20 mL), seguido por adição lenta de HCl a 1N para ajustar até o pH=1 e extração com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 400 mg do composto **108-4**, rendimento: 71%.

[00476] LCMS (ESI) m/z: 496 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do Exemplo **108**)

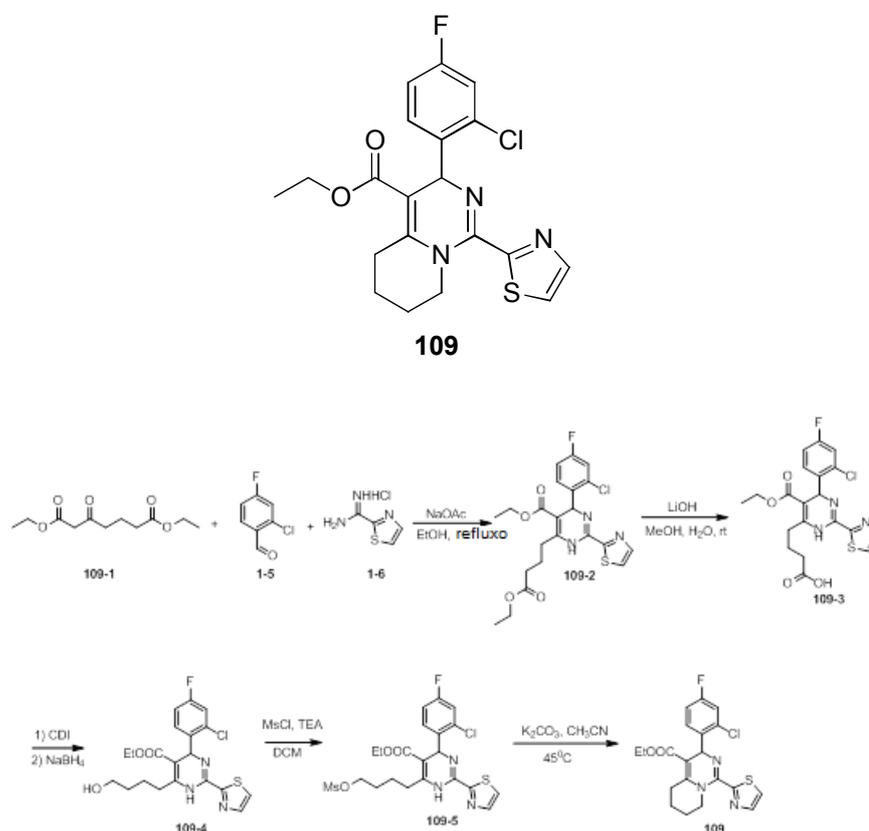
[00477] O Composto **108-4** (270 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em

tetra-hidrofurano anidroso (10 mL), e HATU (310 mg, 0,82 mmol), DIPEA(209 mg, 1,62 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 20°C durante 16 horas. Quando LC-MS mostrou a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com EtOAc (40 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidroso e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 66 mg do Exemplo **108**, rendimento: 26%.

[00478] dados de RMN do Exemplo **108**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (m, 1H), 7,37 (d,  $J=3,2$  Hz, 2H), 7,04(m, 1H), 6,95 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,87 (t,  $J=6,4$  Hz, 1H), 2,56 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

[00479] LCMS (ESI)  $m/z$ : 478,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 109



Etapa 1 (Síntese do composto **109-2**)

[00480] O Composto **109-1** (1,34 g, 5,8 mmols) foi dissolvido em etanol anidro (30 mL), e 2-cloro-4-fluorobenzaldeído (1,08 g, 5,8 mmols), cloridrato de tiazoldicarboxamida (0,95 g, 5,8 mmols), acetato de sódio (1,1 g, 17,4 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi lentamente aquecida em refluxo, e a reação foi agitada sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e subsequentemente extraída com EtOAc (40 mL x3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 5:1) para obter 1,5 g do composto **109-2**, rendimento: 62%.

[00481] LCMS (ESI) m/z: 480,0 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do composto **109-3**)

[00482] O Composto **109-2** (1,5 g, 3,1 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL) e água (20 mL), e LiOH (394 mg, 9,3 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 15°C durante 16 horas. Com TLC (PE:EA; 5:1) que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto. Ao produto bruto foram adicionados EtOAc (30 mL) e água (20 mL), seguido por adição lenta de HCl a 1N para ajustar até o pH=1 e extração com EtOAc (3x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1,3 g do composto **109-3**, rendimento: 93%.

[00483] LCMS (ESI) m/z: 452,0 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do composto **109-4**)

[00484] O Composto **109-3** (500 mg, 1,11 mmol) foi dissolvido em

DCM anidroso (20 mL), e carbonildiimidazol (360 mg, 2,22 mmols) foi adicionado, a mistura foi agitada a 15°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi vertida em borodreto de sódio (360 mg, 2,22 mmols) em metanol (20 mL), e agitada durante 15 minutos. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e DCM (100 mL), e extraída com DCM (50 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (30 mL x 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de sódio anidroso e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 3 : 1) para obter 300 mg do composto **109-4**, rendimento: 61,7%.

[00485] LCMS (ESI) m/z: 437,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese do composto **109-5**)

[00486] O Composto **109-4** (300 mg, 0,68 mmol) foi dissolvido em DCM anidroso (10 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (206 mg, 2,04 mmols), cloreto de metanossulfonila (118 mg, 1,03 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 15 horas. Quando TLC (PE: EtOAc ; 1 : 1) mostrou que os materiais de partida desapareceram, a mistura reacional foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (15 mL), e extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e purificadas por cromatografia flash com um sistema de eluente (PE: EtOAc =100 : 1- 5:1) para obter 130 mg do composto **109-5**, rendimento: 36,8%.

[00487] LCMS m/z: 516,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese do Exemplo **109**)

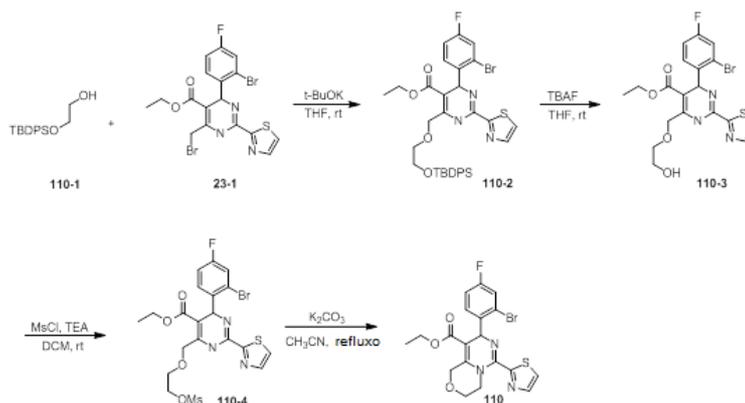
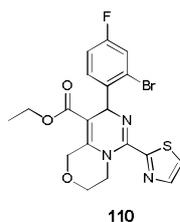
[00488] O Composto **109-5** (130 mg, 0,25 mmol) foi dissolvido em acetonitrila anidrosa (10 mL), e em temperatura ambiente foi adiciona-

do carbonato de potássio (69 mg, 0,5 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio a 45°C durante uma hora. Quando LC-MS mostrou a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo, seguido por adição de água (10 mL) e sendo extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia preparativa para obter 35 mg do Exemplo **109**, rendimento: 33,2%.

[00489] dados de RMN do Exemplo **109**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 7,95 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,09 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,03-4,17 (m, 2H), 3,61 (td,  $J=6,0, 16,4$  Hz, 1H), 3,44 (ddd,  $J=4,2, 8,0, 12,8$  Hz, 1H), 3,00-3,13 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 1H), 1,93 (quin,  $J=6,8$  Hz, 2H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,18 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00490] LCMS m/z: 420,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 110



Etapa 1 (Síntese do composto 110-2)

[00491] O Composto **110-1** (1,07 g, 3,57 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (10 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado terc-butóxido de potássio (400 mg, 3,57 mmols). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio a 20°C durante 0,5 hora, seguido por adição de Exemplo **23-1** (600 mg, 1,19 mmol) e a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio a 20°C durante 16 horas. Quando LC-MS mostrou a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo, seguido por adição de 10 mL de água e sendo extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e evaporadas até que secas por rotação para obter 840 mg de produto, que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação. Rendimento, 98%.

[00492] LCMS (ESI) m/z: 723,9 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do composto 110-3)

[00493] O Composto **110-2** (840 mg, 1,16 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidroso (10 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado TBAF (10 mmols, 10 mL, 1M em THF). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio a 20°C durante 16 horas. Quando LC-MS mostrou a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo, seguido por adição de água (10 mL) e sendo extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas, evaporadas até que secas por rotação, e purificadas por cromatografia preparativa (PE : EA=1 : 1) para obter 300 mg do composto **110-3**, rendimento, 53%.

[00494] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,08 (br. s., 1H), 7,82 (d, J=3,2

Hz, 1H), 7,43 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 6,97 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,96 (d, J=2,0 Hz, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,90 (br. s., 2H), 3,84-3,69 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00495] LCMS (ESI) m/z: 486,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 3 (Síntese do composto 110-4)

[00496] O Composto **110-3** (280 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em DCM anidroso (10 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (176 mg, 1,74 mmol), cloreto de metanossulfonila (132 mg, 1,16 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 15 horas. Quando TLC (PE: EtOAc; 1 : 1) mostrou que os materiais de partida desapareceram, a mistura reacional foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (15 mL), e extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e purificadas por cromatografia flash com um sistema de eluente (PE: EtOAc =3 : 1) para obter 150 mg do composto **110-4**, rendimento, 46%.

[00497] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (br. s., 1H), 7,83 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,00 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,09-4,92 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,13-4,00 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00498] LCMS (ESI) m/z: 564,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese do Exemplo 110)

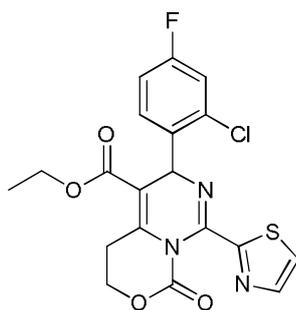
[00499] O Composto **110-4** (140 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em acetonitrila anidrosa (5 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (68 mg, 0,50 mmol). Depois da adição, a mistura foi completamente agitada sob atmosfera de nitrogênio a 90°C durante 16 horas. Quando LC-MS mostrou a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo, seguido por adição de 10 mL de água

e sendo extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (10 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (10 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia preparativa para obter 64 mg do Exemplo **110**. Rendimento, 52%.

[00500] dados de RMN do Exemplo **110**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,01 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,29 (d,  $J=16,8$  Hz, 1H), 5,00 (d,  $J=16,8$  Hz, 1H), 4,80 (ddd,  $J=4,0, 6,8, 12,4$  Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,64 (ddd,  $J=3,6, 6,8, 12,4$  Hz, 1H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00501] LCMS (ESI)  $m/z$ : 467,9  $[\text{M}+1]$ .

### Exemplo 111

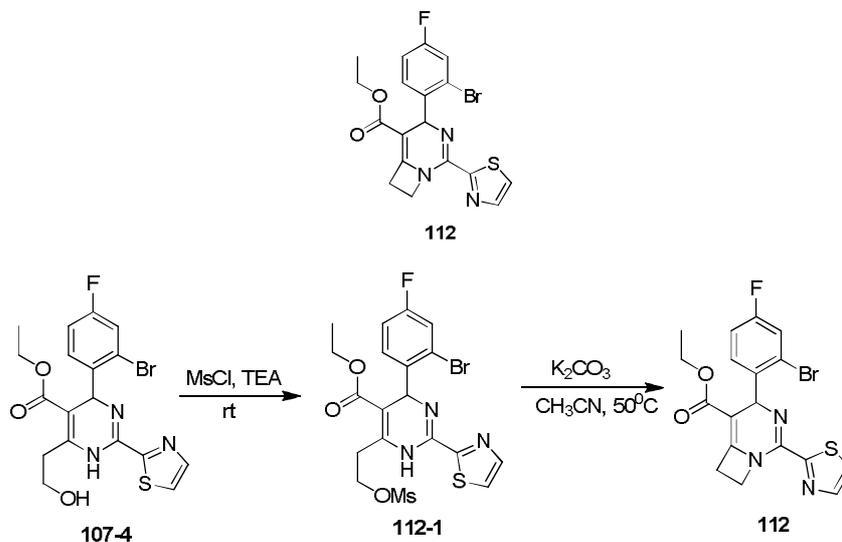


**111**

[00502] O Exemplo foi preparado de acordo com o método como descrito no Exemplo **107**.

[00503] dados de RMN do Exemplo **111**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 6,98 (dt,  $J=2,2, 8,0$  Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,55-4,72 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,83 (d,  $J=19,58$  Hz, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 1,22 (t,  $J=7,15$  Hz, 3H).

[00504] LCMS (ESI)  $m/z$ : 436,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 112****Etapa 1 (Síntese do composto 112-1)**

[00505] O Composto **107-4** (150 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em DCM anidroso (10 mL), e em temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (101 mg, 1,0 mmol), cloreto de metanossulfonila (56 mg, 0,5 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 10 : 1) para obter 120 mg do composto **112-1**, rendimento: 68%.

[00506]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,88 (m, 1H), 7,53 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,52, 8,03$  Hz, 1H), 6,88-7,13 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,07 (q,  $J=7,04$  Hz, 2H), 3,30-3,68 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 3H), 1,99-2,06 (m, 2H), 1,13 (t,  $J=7,04$  Hz, 3H).

**Etapa 2 (Síntese do Exemplo 112)**

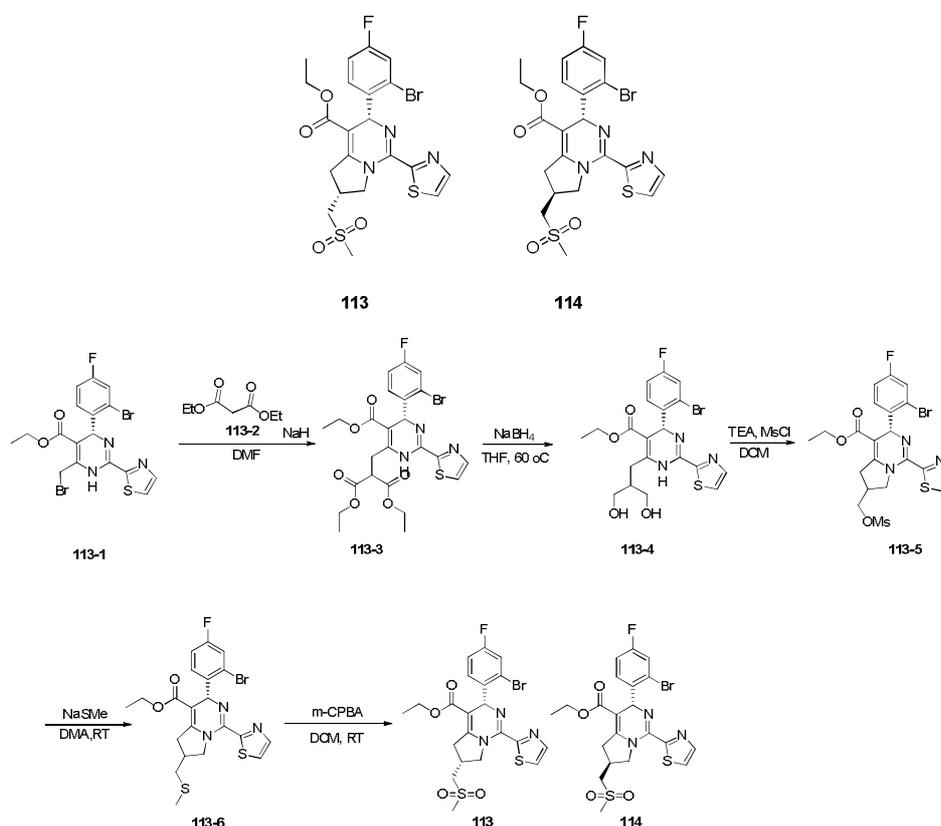
[00507] O Composto **112-1** (100 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (3 mL), e em temperatura ambiente foi adicionado carbona-

to de potássio (52 mg, 0,38 mmol). A temperatura foi elevada para 45°C, e a mistura foi agitada a esta temperatura durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida extraída com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com água (20 mL x 2), solução de cloreto de sódio saturada (20 mL x 2), secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e purificadas por cromatografia de coluna em sílica-gel com um sistema de eluente (PE: EtOAc = 2:1) para obter 28 mg do Exemplo **112**. Rendimento: 34%.

[00508] dados de RMN do Exemplo **112**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,31 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,61-4,77 (m, 2H), 4,11 (ttd,  $J=3,60$ , 7,2, 10,4 Hz, 2H), 3,37-3,58 (m, 2H), 1,22 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00509] LCMS (ESI)  $m/z$ : 435,8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos 113, 114



Etapa 1 (Síntese de **113-3**)

[00510] O Composto **113-2** (1,27 g, 7,94 mmols) foi dissolvido em DMF anidrosa (100 mL), e a 0°C foi adicionado em porções NaH (238,2 mg, 5,96 mmols, 1,5 eq.), a mistura foi agitada a esta temperatura durante 15 minutos. Subsequentemente, à mistura reacional foi adicionado **113-1** (2,0 g, 3,97 mmols, 1,0 eq.), e a mistura reacional foi aquecida a 16°C, e a agitação continuou durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com solução de cloreto de amônio saturada, extraída com EtOAc (300 mL) por 3 vezes, e lavada com água (150 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de PE:EtOAc =3 : 1, para obter o produto 1,76 g, rendimento: 76%.

[00511] LCMS (ESI) m/z: 583,7 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese de **113-4**)

[00512] O Composto **113-3** (1,76 g, 3,02 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em THF anidroso (50 mL), e a 0°C foi adicionado em porções boroídreto de sódio (571 mg, 15,1 mmols, 5,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi aquecida a 60°C, e a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, extinguida com água (50 mL), e extraída com DCM (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de DCM: metanol =20 : 1, para obter 780 mg de produto, rendimento: 39%.

[00513] LCMS (ESI) m/z: 521,7 [M+Na<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese de **113-5**)

[00514] O Composto **113-4** (2,70 g, 5,42 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (100 mL), e a 15°C foram sequencialmente adicionados trietilamina (1,65 g, 16,26 mmols, 3,0 eq.), cloreto de me-

tanossulfonila (7,67 g, 66,96 mmols, 12,35 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura reacional foi extinguida com água (100 mL), e extraída com DCM (200 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de DCM: metanol =20 : 1, para obter 1,4 g produto, rendimento: 46%.

[00515] LCMS (ESI) m/z: 582,0 [M+Na<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese de 113-6)

[00516] O Composto **113-5** (200 mg, 358,14 umol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DMA anidro (8 mL), e a 20°C foi adicionado tiometóxido de sódio (30 mg, 429,77 umol, 1,2 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com água (10 mL), e extraída com EtOAc (50 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de PE:EtOAc =3 : 1, para obter 160 mg de produto, rendimento: 88%.

[00517] LCMS (ESI) m/z: 512,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese de 113, 114)

[00518] O Composto **113-6** (160 mg, 313 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e a 20°C foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzoico (81 mg, 470 µmol, 1,5 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 3 horas, seguido por adição suplementar de ácido *m*-cloroperbenzoico (27 mg, 156 µmol, 0,5 eq.) e a agitação continuou durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com carbonato de potássio a 1M (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por uma coluna quiral para respectivamente obter 50 mg do Exemplo

**113**, rendimento: 29%, 23 mg do Exemplo **114**, rendimento: 13%.

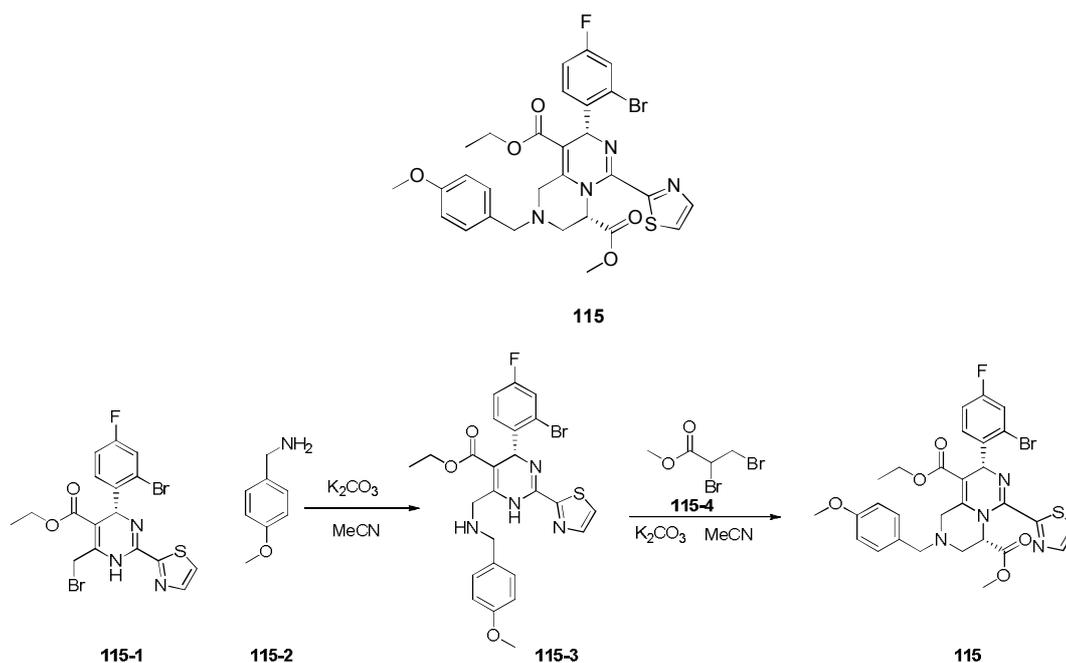
[00519] dados de RMN do Exemplo **113**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=6,0$ , 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4$ , 8,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,76 (dd,  $J=7,0$ , 12,0 Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J=5,2$ , 11,80 Hz, 1H), 4,05 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,57 (dd,  $J=8,0$ , 18,0 Hz, 1H), 3,17-3,25 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,13 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00520] LCMS (ESI)  $m/z$ : 544,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00521] dados de RMN do Exemplo **114**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J=2,4$ , 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4$ , 8,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,78 (dd,  $J=7,6$ , 11,6 Hz, 1H), 4,13 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 2H), 3,83 (dd,  $J=7,6$ , 17,6 Hz, 1H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (dd,  $J=10,2$ , 17,2 Hz, 1H), 1,16 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00522] LCMS (ESI)  $m/z$ : 544,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplo 115



Etapa 1 (Síntese de **115-3**)

[00523] Composto **115-1** (1,51 g, 3,0 mmols, 1,0 eq.), **115-2** (4,12 g, 30 mmols, 10,0 eq.) foram dissolvidos em acetonitrila (10 mL), e sob atmosfera de nitrogênio a 20°C foi adicionado carbonato de potássio (4,15 g, 30 mmols, 10 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 6 horas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi adicionado a uma mistura de gelo-água (p/p, 10 mL), agitada durante 20 minutos. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel para obter 1,2 g de produto, rendimento: 71%.

[00524] LCMS (ESI) m/z: 561,1 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese de **115**)

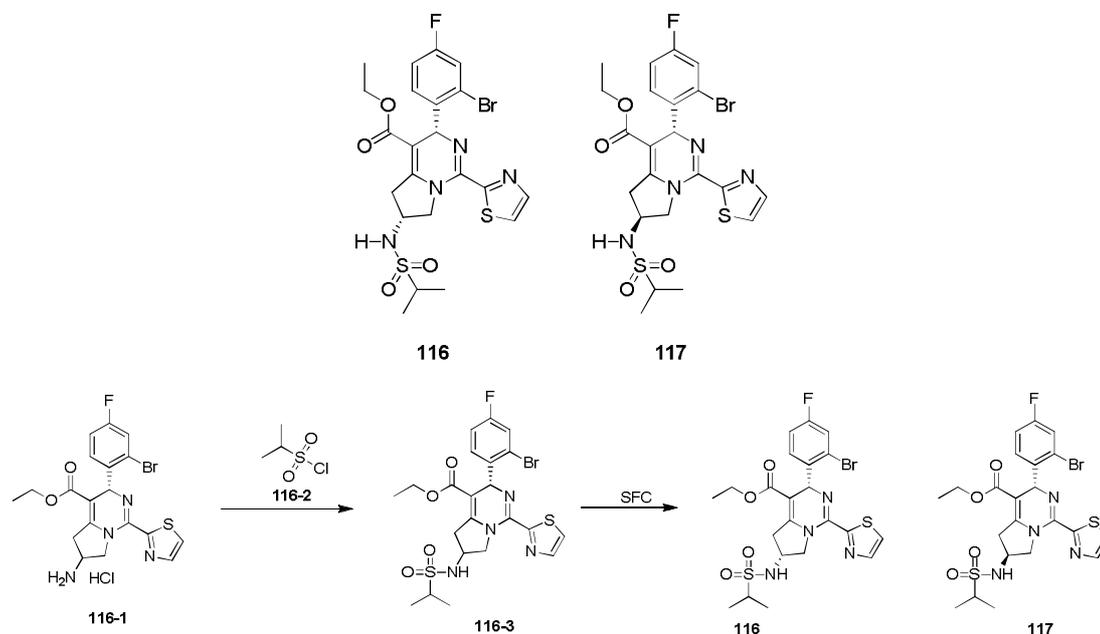
[00525] Composto **115-3** (168 mg, 300,2 µmol 1,0 eq.), **115-4** (74 mg, 300,3 µmol 1,0 eq.) foram dissolvidos em acetonitrila (5 mL), e sob atmosfera de nitrogênio a 28 °C foi adicionado carbonato de potássio (83 mg, 600,58 µmol, 2 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 48 horas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi adicionado em uma mistura de gelo-água (p/p, 10 mL), agitada durante 20 minutos. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel, para obter 50 mg de produto.

[00526] dados de RMN do Exemplo **115**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (dd, J=6,2, 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (dt, J=2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,34 (t, J=3,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,80 (d, J=16,6 Hz, 1H), 3,91-4,14 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,44-3,59 (m, 5H), 3,25 (dd, J=2,4, 11,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=4,2, 11,8 Hz, 1H), 1,11 (t, J=7,0

Hz, 3H).

[00527] LCMS (ESI) m/z: 644,5 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 116, 117



### Etapa 1 (Síntese de 116-3)

[00528] O Composto **116-1** (150 mg, 322,34  $\mu$ mol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidro (10 mL), e a 20°C foram seqüencialmente adicionados DBU (147 mg, 967,02  $\mu$ mol, 3,0 eq.), **116-2** (92 mg, 644,68  $\mu$ mol, 2,0 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 6 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com água (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de PE: EtOAc = 100 : 1-1 : 1, para obter 87 mg de produto, rendimento: 27%.

### Etapa 2 (Síntese de 116, 117)

[00529] O Composto **116-3** (87 mg, 0,15 mmol) foi quiralmente separado para obter os compostos **116** (8 mg), **117** (12mg).

[00530] dados de RMN do Exemplo **116**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,80 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,35-7,27

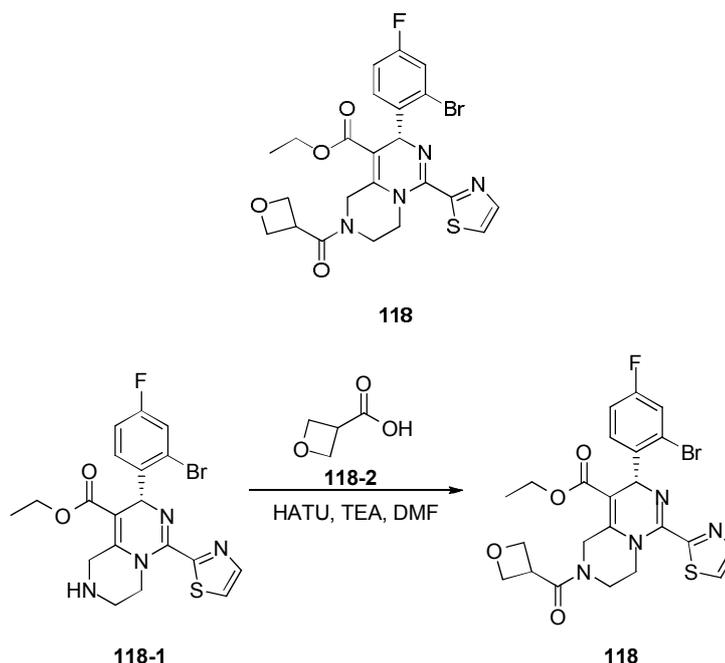
(m, 2H), 6,99 (dt, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,54 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,31 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,20 (td, J=6,8, 13,6 Hz, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[00531] LCMS (ESI) m/z: 572,4 [M+H<sup>+</sup>].

[00532] dados de RMN do Exemplo 117: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (br. s., 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,32 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 6,98 (br. s., 1H), 6,14 (br. s., 1H), 4,56 (d, J=6,8 Hz, 2H), 4,37 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,04 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,68 (dd, J=6,5, 17,6 Hz, 1H), 3,31-3,11 (m, 2H), 1,41 (d, J=5,5 Hz, 6H), 1,12 (br. s., 3H).

[00533] LCMS (ESI) m/z: 572,4 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 118



### Etapa 1 (Síntese de 118)

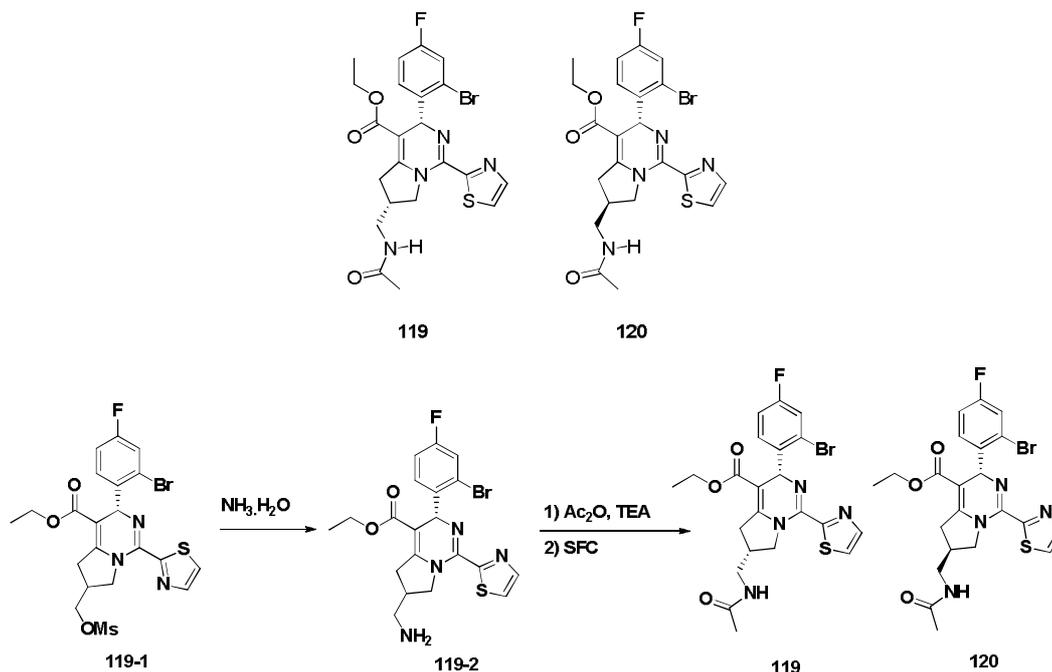
[00534] Composto **118-1** (80 mg, 171,9 μmol, 1,0 eq.), **118-2** (35 mg, 343,8 μmol, 2,0 eq.) foram dissolvidos em DMF anidrosa (2 mL), e a 20°C foram sequencialmente adicionados HATU (130 mg, 343,8 μmol, 2,0 eq.), TEA (87 mg, 859,6 μmol, 5,0 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante duas horas. Com TLC que mostra a con-

clusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com água (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental (sistema de amônia aquosa), para obter 22 mg do Exemplo **118** como sólido amarelo, rendimento: 23%.

[00535] dados de RMN do Exemplo **118**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37 (dd,  $J=2,5, 8,3$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 6,98 (dt,  $J=2,5, 8,3$  Hz, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,12 (d,  $J=16,1$  Hz, 1H), 5,01-4,79 (m, 6H), 4,25-4,01 (m, 5H), 3,74-3,62 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 3H).

[00536] LCMS (ESI)  $m/z$ : 551,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Exemplos 119, 120



### Etapa 1 (Síntese de 119-2)

[00537] O Composto **119-1** (100 mg, 179,1  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em acetonitrila (4 mL), e  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 mL), iodeto de sódio (5 mg, 35,8  $\mu\text{mol}$ , 0,2 Eq.) foram sequencialmente adicionados. Depois da adição, a mistura foi reagida a  $110^\circ\text{C}$  em um tubo selado durante 5 horas. Com a detecção que mostra a conclusão da reação, a mistura

foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada sob pressão reduzida para obter 60 mg do produto bruto, e o produto bruto foi diretamente usado na próxima reação.

**Etapa 2 (Síntese de 119,120)**

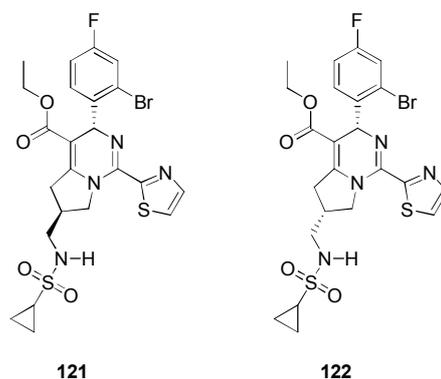
[00538] O Composto **119-1** (60 mg, 125,2  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (3 mL), e a 20°C foram sequencialmente adicionados TEA (126 mg, 1,25 mmol, 10 eq.),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (127 mg, 1,25 mmol, 10 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 3 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com água (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental para obter o Exemplo **119** (10 mg), Exemplo **120** (44 mg).

[00539] dados de RMN do Exemplo **119**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,77 (br. s., 1H), 4,43 (dd,  $J=7,2, 11,6$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J=3,2, 11,6$  Hz, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,34 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 3,09-3,29 (m, 1H), 2,72 (dt,  $J=3,6, 7,2$  Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H).

[00540] LCMS (ESI)  $m/z$ : 522,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00541] dados de RMN do Exemplo **120**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 4,41 (dd,  $J=7,2, 11,2$  Hz, 1H), 3,96-4,20 (m, 3H), 3,52 (dd,  $J=7,6, 18,0$  Hz, 1H), 3,42 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00542] LCMS (ESI)  $m/z$ : 522,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

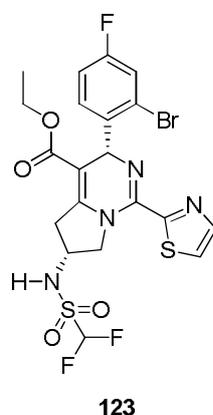
**Exemplos 121, 122**

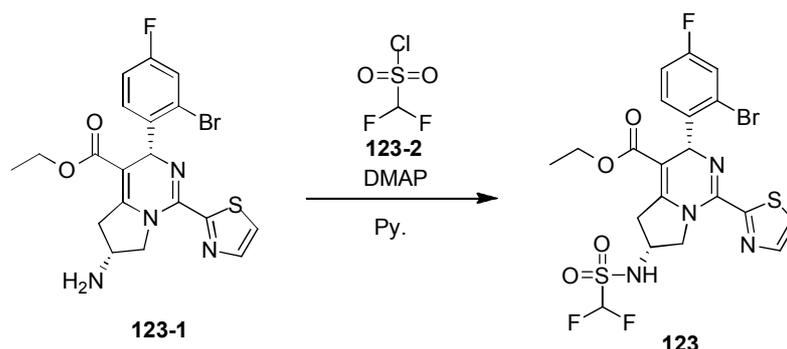
[00543] Os Exemplos **121**, **122** foram sintetizados de acordo com o mesmo método como descrito nos Exemplos **119**, **120**.

[00544] A relação de massa-para-carga do Exemplo **121**: LCMS (ESI) m/z: 583,1 [M+H<sup>+</sup>].

[00545] dados de RMN do Exemplo **122**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=6,0, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,73 (t, J=6,4 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=7,2, 11,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=7,6, 11,6 Hz, 1H), 4,06 (dq, J=4,0, 7,2 Hz, 2H), 3,52 (dd, J=7,6, 18,0 Hz, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,21-3,32 (m, 1H), 2,92 (dd, J=8,0, 18,0 Hz, 1H), 2,74 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 2,38-2,52 (m, 1H), 1,20 (d, J=3,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,96-1,09 (m, 2H).

[00546] LCMS (ESI) m/z: 582,9 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 123**



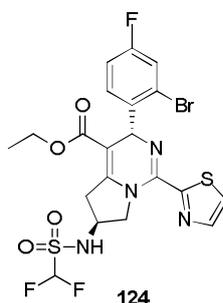
### Etapa 1 (Síntese de **123**)

[00547] O Composto **123-1** (20 mg, 42,98  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em piridina anidrosa (0,5 mL), e a 20°C foram sequencialmente adicionados DMAP (10,5 mg, 85,96  $\mu\text{mol}$ , 2,0 eq.), **123-2** (9,7 mg, 64,5  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq.). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 0,5 hora. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com água (5 mL), e extraída com EtOAc (10 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma placa preparativa, para obter 2,8 mg de produto, rendimento: 11%.

[00548] dados de RMN do Exemplo **123**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,51$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J=2,51, 8,03$  Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 6,99 (dt,  $J=2,51, 8,03$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,11-6,40 (m, 1H), 5,31 (br. s., 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 2H), 3,59 (d,  $J=19,07$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J=6,53, 18,57$  Hz, 1H), 1,16 (t,  $J=7,03$  Hz, 3H).

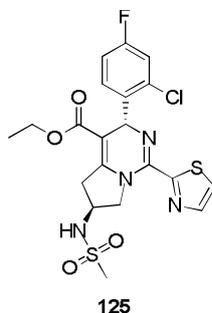
[00549] LCMS (ESI)  $m/z$ : 581,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00550] Os Exemplos **124, 125, 126, 128, 129, 130, 132, 137, 138, 140, 141, 144, 145, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 167, 168, 170, 172, 173, 174, 175** foram sintetizados de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **123**.

**Exemplo 124**

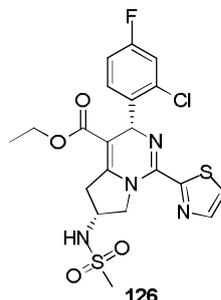
[00551] dados de RMN do Exemplo **124**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,11-6,42 (m, 1H), 5,70 (br. s., 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 3,69 (dd,  $J=7,2, 18,2$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J=6,0, 18,2$  Hz, 1H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00552] LCMS (ESI)  $m/z$ : 581,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 125**

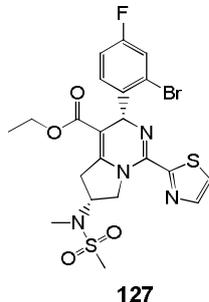
[00553] dados de RMN do Exemplo **125**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,76 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,47-4,60 (m, 2H), 4,32 (sxt,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,07 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,68 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00554] LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 126**

[00555] dados de RMN do Exemplo **126**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J=6,2, 8,6$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,6, 8,6$  Hz, 1H), 6,98 (dt,  $J=2,6, 8,2$  Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 4,45-4,54 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 4,08 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,17 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

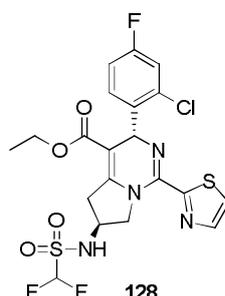
[00556] LCMS (ESI)  $m/z$ : 521,2  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .

**Exemplo 127**

[00557] O Exemplo **127** foi sintetizado de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **123**.

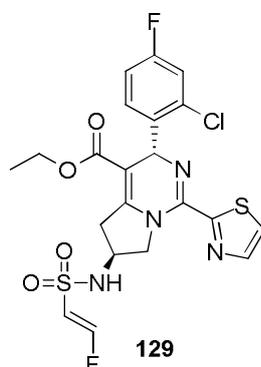
[00558] dados de RMN do Exemplo **127**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ )  $\delta$ : 7,97 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (dd,  $J=2,4, 8,2$  Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,82 (br. s., 2H), 4,41 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,08 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (d,  $J=4,5$  Hz, 6H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H)

[00559] LCMS (ESI)  $m/z$ : 559,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 128**

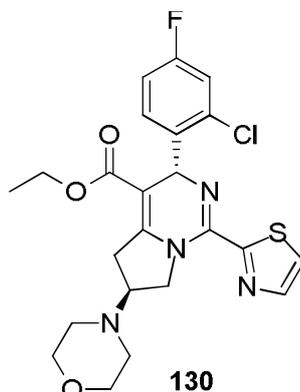
[00560] dados de RMN do Exemplo **128**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,6, 8,6$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,6, 8,2$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,12-6,43 (m, 1H), 4,39-4,64 (m, 3H), 4,01-4,12 (m, 2H), 3,70 (dd,  $J=7,2, 18,2$  Hz, 1H), 3,28 (dd,  $J=6,2, 18,2$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00561] LCMS (ESI)  $m/z$ : 535,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 129**

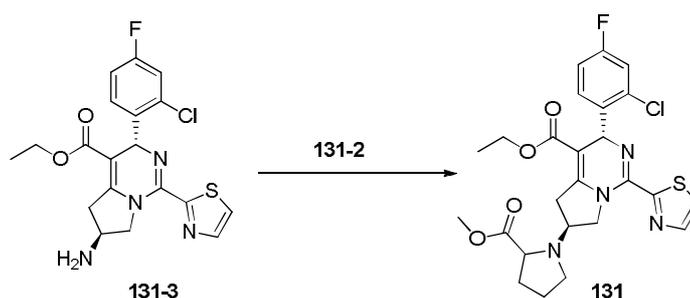
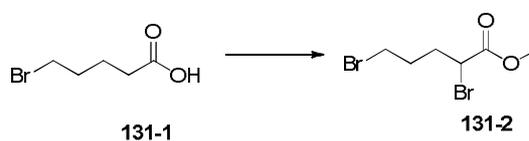
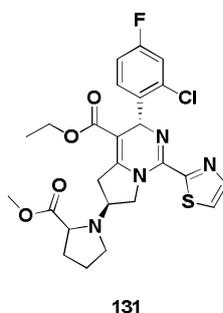
[00562] dados de RMN do Exemplo **129**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J=8,8, 12,8$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J=6,0, 8,6$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,6, 8,6$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,6, 8,2$  Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,19 (br. s., 1H), 4,82 (d,  $J=11,6$  Hz, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 3,93-4,16 (m, 3H), 3,37-3,56 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00563] LCMS (ESI)  $m/z$ : 529,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 130**

[00564] dados de RMN do Exemplo **130**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,33 (dd,  $J=2,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 6,98 (dt,  $J=2,6, 8,2$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,57 (dd,  $J=7,0, 11,0$  Hz, 1H), 3,97-4,18 (m, 3H), 3,77 (t,  $J=4,6$  Hz, 4H), 3,66 (dd,  $J=7,2, 17,2$  Hz, 1H), 3,15 (quin,  $J=7,9$  Hz, 1H), 2,96 (dd,  $J= 9,2, 17,2$  Hz, 1H), 2,42-2,68 (m, 4H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00565] LCMS (ESI)  $m/z$ : 491,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 131**

### Etapa 1 (Síntese de **131-2**)

[00566] Em um frasco com três gargalos seco, o composto **131-1** (18,00 g, 99,43 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em cloreto de tionila (59,15 g, 497,15 mmols, 5,0 eq.), e a mistura foi aquecida a 80°C, agitada durante uma hora, e em seguida resfriada a 50°C. Br<sub>2</sub> (31,78 g, 198,8 mmols, 2,0 eq.) foi adicionado na mistura reacional, a 50°C foi agitada a mistura durante 40 horas. A mistura reacional foi resfriada a 30°C, e metanol anidroso (40 mL) foi cuidadosamente adicionado, em seguida a mistura foi aquecida até 50°C, e a agitação continuou durante uma hora. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido com EtOAc, e lavado com sulfito de sódio saturado. A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter 20 g de produto bruto como óleo amarelo. O produto bruto foi diretamente usado na próxima reação.

[00567] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:4,28 (q, J=6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (t, J=6,0 Hz, 2H), 1,95-2,26 (m, 3H)

### Etapa 2 (Síntese de **131**)

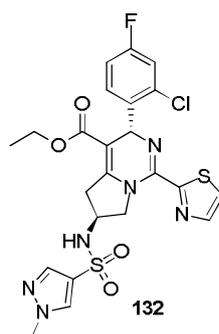
[00568] O Composto **131-3** (80 mg, 190,1 μmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em acetonitrila (2 mL), e a 0°C foram lentamente e sequencialmente adicionados **131-2** (52,1 mg, 190,1 μmol, 1,0 eq.), carbonato de potássio (138 mg, 998,4 μmol, 5,25 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, aquecida a 85°C, e agitada durante 24 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental (sistema de HCl) para obter o produto alvo.

[00569] dados de RMN do Exemplo **131**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8,30 (s, 2H), 7,82 (dd, J=5,90, 8,66 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=1,25, 8,53 Hz, 1H), 7,23 (dt, J=2,26, 8,28 Hz, 1H), 6,39 (d, J=10,79

Hz, 1H), 4,91-5,02 (m, 1H), 4,64-4,82 (m, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,69-3,81 (m, 1H), 3,53 (dd,  $J=8,66, 17,94$  Hz, 1H), 2,63 (dd,  $J=8,28, 13,05$  Hz, 1H), 2,21-2,41 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 1H), 1,16 (dt,  $J=4,77, 7,03$  Hz, 3H).

[00570] LCMS (ESI)  $m/z$ : 533,1  $[M+H]^+$ .

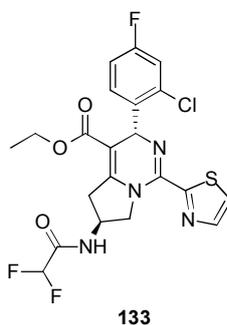
### Exemplo 132

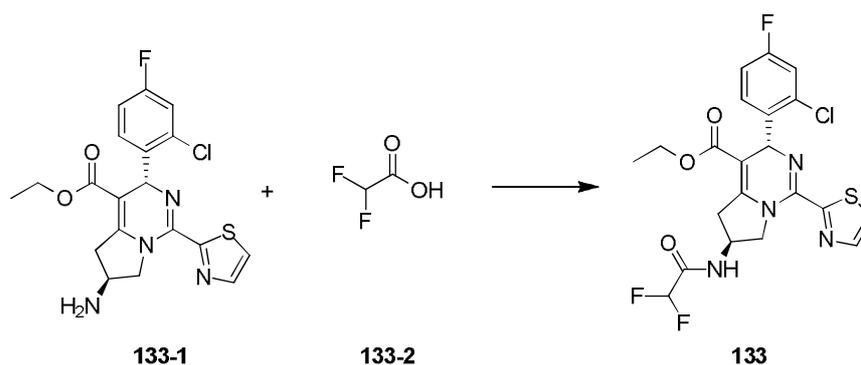


[00571] dados de RMN do Exemplo 132:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,30 (s, 1 H), 8,00 (br. s., 1 H), 7,94 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,86 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,36-7,50 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,15 (td,  $J=8,4, 2,6$  Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,36 (dd,  $J=11,2, 6,8$  Hz, 1 H), 4,09-4,21 (m, 1 H), 3,86-4,04 (m, 7 H), 3,02 (dd,  $J=17,8, 6,2$  Hz, 1 H), 1,04 (t,  $J=7,0$  Hz, 3 H).

[00572] LCMS (ESI)  $m/z$ : 565,1  $[M+H]^+$ .

### Exemplo 133



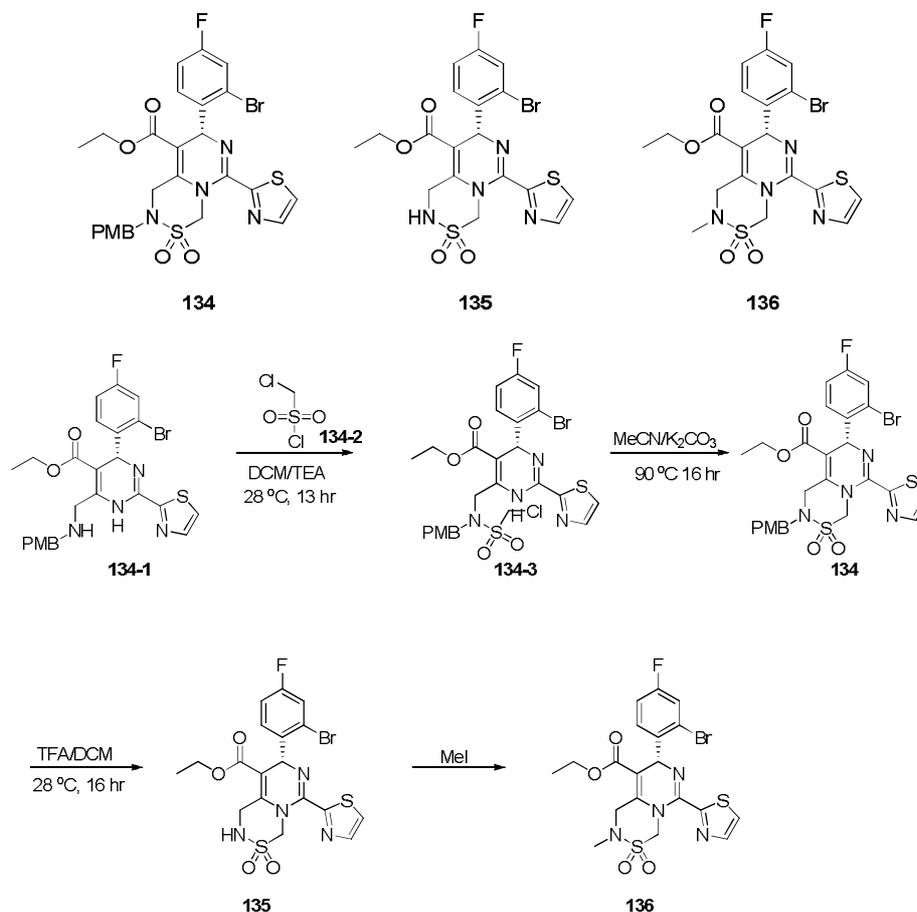


[00573] O Composto **133-2** (13,69 mg, 142,56  $\mu\text{mol}$ , 1,2 eq.) foi dissolvido em DCM (2 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado **CDI** (38,53 mg, 237,60  $\mu\text{mol}$ , 2,0 eq.). A mistura foi agitada durante 10 minutos. À mistura reacional foi adicionado uma solução de **133-1** (50 mg, 118,80  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) em DCM (1 mL). A mistura reacional também foi agitada durante 20 minutos. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental (sistema de ácido fórmico) e o produto alvo Exemplo **133** (12 mg, rendimento: 20%) pode ser obtido.

[00574] dados de RMN do Exemplo **133**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J=12,00$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,64, 8,22$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J=6,53$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,95 (t,  $J=52,0$  Hz 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,54 (d,  $J=5,77$  Hz, 2H), 4,07 (q,  $J=7,19$  Hz, 2H), 3,66 (dd,  $J=7,53, 18,32$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J=5,77, 18,32$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J=7,15$  Hz, 3H)

[00575] LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00576] Os Exemplos **139**, **142** foram sintetizados de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **133**.

**Exemplos 134, 135, 136****Etapa 1 (Síntese de 134-3)**

[00577] Composto **134-1** (700 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq.), TEA (379 mg, 3,75 mmols, 3,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidro (15 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado **134-2** (372 mg, 2,5 mmols, 2 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, agitada durante 30 minutos. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água (10 mL), e em seguida extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=50 : 1-3 : 1, para obter 680 mg de sólido amarelo, rendimento: 81%.

[00578] LCMS (ESI) m/z: 672,8 [M+H<sup>+</sup>].

Etapa 2 (Síntese do Exemplo 134)

[00579] O Composto **134-3** (680 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado carbonato de potássio (700 mg, 5,07 mmols, 5 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio por 3 vezes, e em seguida aquecida a 90°C, e agitada durante 16 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com água (10 mL), e em seguida extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=30 : 1-4:1, para obter 522 mg de sólido amarelo, rendimento: 81%.

[00580] dados de MS do Exemplo **134**: LCMS (ESI) m/z: 659,1[M+H<sup>+</sup>].

Etapa 3 (Síntese do Exemplo 135)

[00581] O Composto **134** (522 mg, 824,2 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidro (5 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado TFA (4,8 g, 42,1 mmols, 51 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 72 horas a esta temperatura. Com LCMS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo foi lavado com água (10 mL), e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter 105 mg de sólido amarelo, rendimento: 20%.

[00582] dados de RMN do Exemplo **135**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J=2,76 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,51 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,78 Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, J=13,55 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,48 (dd, J=4,27, 18,32 Hz, 1H), 4,86 (d, J=14,31 Hz, 1H), 4,76 (dd, J=4,39, 10,67 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,17, 18,20 Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,03 Hz, 3H)

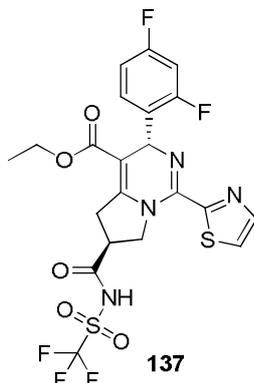
[00583] LCMS (ESI) m/z: 517,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese de **136**)

[00584] Composto **135** (170 mg, 329,8 μmol, 1,0 eq.), carbonato de potássio (136,8 mg, 989,5 μmol, 5 eq.) foram dissolvidos em DMF anidrosa (10 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado i odometano (234 mg, 1,65 mmol, 5,0 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi com varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 30 minutos a esta temperatura. Com LCMS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com água (10 mL), e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter 120 mg do Exemplo **136** como sólido amarelo, rendimento: 98%.

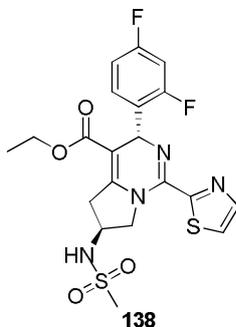
[00585] dados de RMN do Exemplo **136**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J=3,26 Hz, 1H), 7,45 (d, J=3,26 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=2,51, 8,28 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,04 (dt, J=2,51, 8,16 Hz, 1H), 6,98 (d, J=14,05 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,32 (d, J=17,57 Hz, 1H), 4,92 (d, J=14,05 Hz, 1H), 4,76 (d, J=17,57 Hz, 1H), 4,01-4,25 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,19 (t, J=7,15 Hz, 3H).

[00586] LCMS (ESI) m/z: 531,1[M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 137**

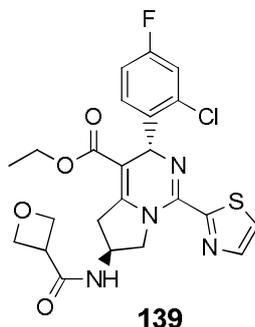
[00587] dados de RMN do Exemplo **137**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,86 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H),  
 6,77-6,88 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,43-4,51 (m, 2H),  
 4,10 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 1H), 1,20 (t,  
 $J=7,0$  Hz, 3H).

[00588] LCMS (ESI) m/z: 565,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 138**

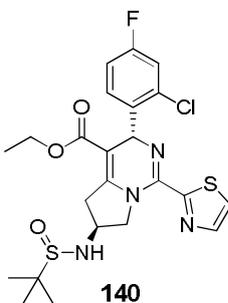
[00589] dados de RMN do Exemplo **138**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 8,09 (br. s., 1H), 7,92 (br. s., 1H), 7,71 (br. s., 1H), 6,80 (d,  $J=8,8$  Hz,  
 2H), 6,50 (br. s., 1H), 6,15 (br. s., 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,31-4,67 (m,  
 2H), 4,15 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H), 3,72 (d,  $J=14,6$  Hz, 1H), 3,42 (br. s., 1H),  
 3,02 (br. s., 3H), 1,15-1,28 (m, 3H).

[00590] LCMS (ESI) m/z: 483,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 139**

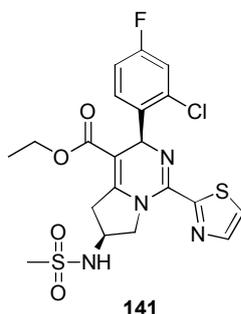
[00591] dados de RMN do Exemplo **139**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=12,00$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,64, 8,22$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J=6,53$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,09 (d,  $J=5,80$  Hz 2H), 4,84 (d,  $J=5,80$  Hz 2H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,55 (d,  $J=5,77$  Hz, 2H), 4,09 (q,  $J=7,19$  Hz, 2H), 3,66 (m, 18,32 Hz, 2H), 3,28 (dd,  $J=5,77, 18,32$  Hz, 1H), 1,17 (t,  $J=7,15$  Hz, 3H)

[00592] LCMS (ESI) m/z: 505,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 140**

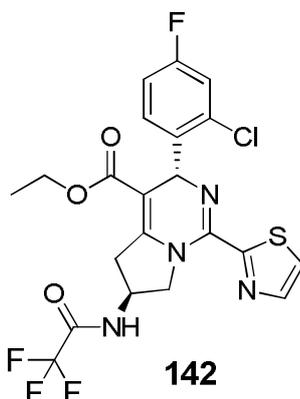
[00593] dados de RMN do Exemplo **140**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8,14(s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,21 (s, 12H).

[00594] LCMS (ESI) m/z: 525,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 141**

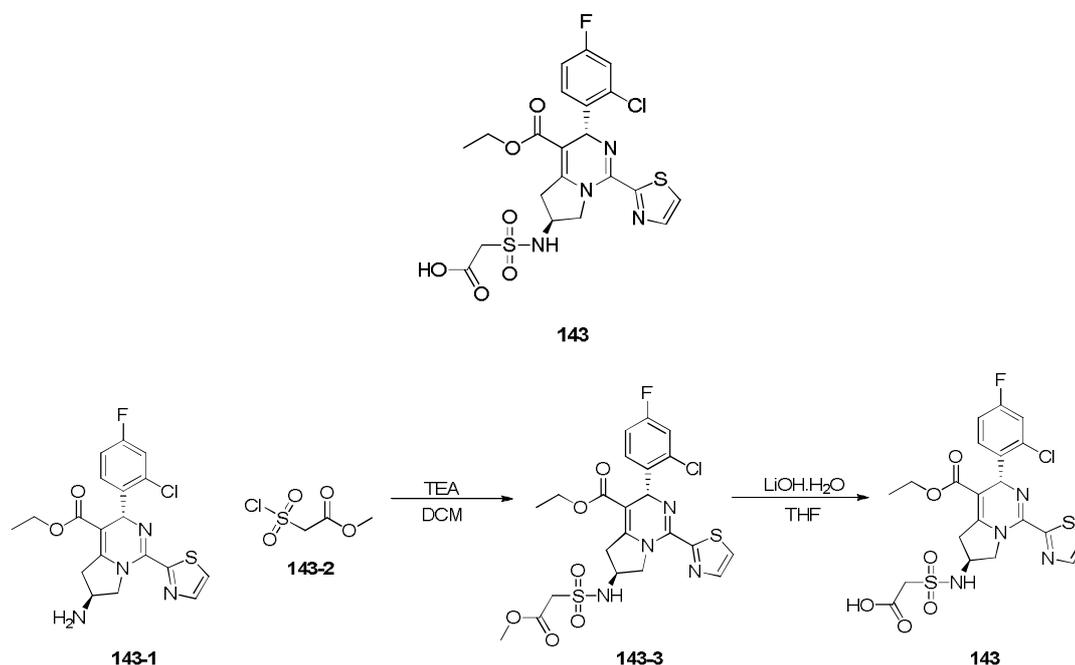
[00595] dados de RMN do Exemplo **141**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,99(s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,10-7,08 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,20-1,17 (s, 3H).

[00596] LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,2  $[\text{M}+\text{H}^1]$ .

**Exemplo 142**

[00597] dados de RMN do Exemplo **142**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,98(s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,20-1,14 (m, 3H).

[00598] LCMS  $m/z$ : 517,1  $[\text{M}+1]$ .

**Exemplo 143****Etapa 1 Síntese de (143-3)**

[00599] Composto **143-1** (80 mg, 190,1  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), TEA (57,70 mg, 570,2  $\mu\text{mol}$ , 3,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidroso (3 mL), e a 25°C foi lentamente adicionado **143-2** (65,6 mg, 380,1  $\mu\text{mol}$ , 2,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 16 horas a esta temperatura. Com LCMS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter 25 mg de sólido amarelo, rendimento: 24%.

[00600] LCMS (ESI) m/z: 556,8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

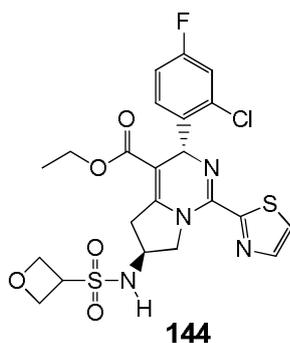
**Etapa 2 Síntese de (Exemplo 143)**

[00601] Composto **143-3** (25 mg, 44,9  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), monohidrato de hidróxido de lítio (18 mg, 448,8  $\mu\text{mol}$ , 10 eq.) foram sucessivamente dissolvidos em uma solução mista de THF (1 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL), a

25°C foi agitada a mistura durante uma hora. Com LC MS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi ajustado com HCl diluído em pH=1, lavado com água (10 mL) e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental (sistema de HCl), para obter 19 mg de sólido amarelo, rendimento: 80%.

[00602] dados de MS do Exemplo **143**: LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H<sup>+</sup>].

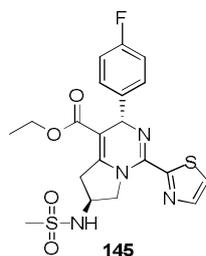
#### Exemplo 144



[00603] O Exemplo **144** foi sintetizado de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **123**.

[00604] dados de RMN do Exemplo **144**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ: 7,84 (d, J=3,01 Hz, 1H), 7,41 (d, J=3,01 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, J=2,26, 8,78 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=2,51, 8,28 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,06 (d, J=8,03 Hz, 1H), 4,87-4,95 (m, 4H), 4,44-4,57 (m, 3H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,05 (q, J=7,03 Hz, 2H), 3,63 (dd, J=7,03, 18,07 Hz, 1H), 3,18 (dd, J=6,02, 18,07 Hz, 1H), 1,13 (t, J=7,03 Hz, 3H).

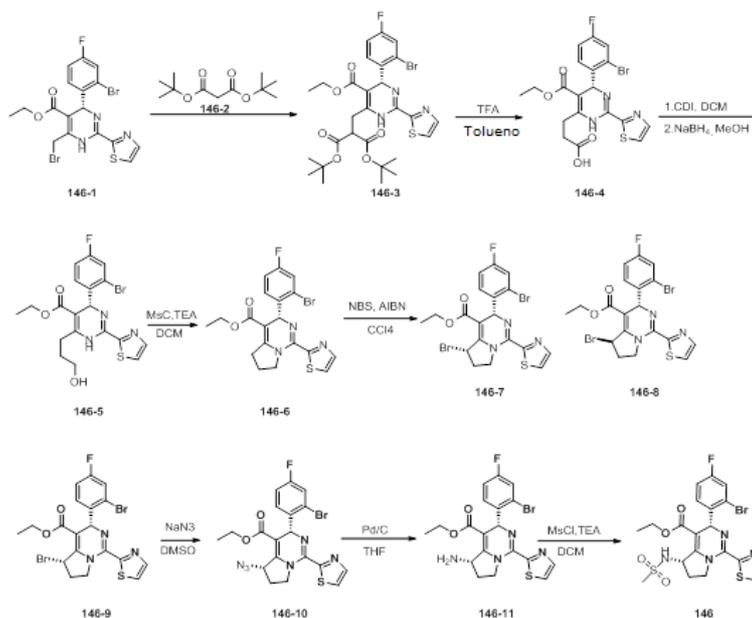
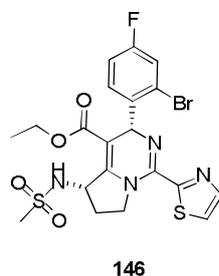
[00605] LCMS (ESI) m/z: 541,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 145**

[00606] O Exemplo **145** foi sintetizado de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **123**.

[00607] dados de RMN do Exemplo **145**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,87 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=5,6, 8,4$  Hz, 2H), 7,02 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,65-4,46 (m, 3H), 4,34 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 4,17 (q,  $J=6,8$  Hz, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,26 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00608] LCMS (ESI)  $m/z$ : 465,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 146**

### Etapa 1 Síntese de (146-3)

[00609] O Composto **146-2** (1,29 g, 5,96 mmols, 1,2 eq.) foi dissolvido em THF anidroso (300 mL), e a 25°C foi adicionado em porções NaH (238,4 mg, 5,96 mmols, 1,2 eq., teor de 60%). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 30 minutos. À mistura reacional foi adicionado **146-1** (2,50 g, 4,97 mmols, 1,0 eq.), a mistura continuou agitando durante 3 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com água (10 mL), e extraída com EtOAc (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna em sílica-gel com uma solução eluente de PE: EtOAc =5:1, para obter 2,2 g de produto, rendimento: 68%.

[00610] LCMS (ESI) m/z: 640,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 2 Síntese de (146-4)

[00611] O Composto **146-3** (2,2 g, 3,45 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em tolueno anidroso (30 mL), e a 25°C foi adicionado TFA (7,8 g, 69,0 mmols, 20,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi aquecida a 120°C, agitada durante 5 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, lavada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para obter 2,0 g de produto bruto.

[00612] LCMS (ESI) m/z: 483,3 [M+H<sup>+</sup>].

### Etapa 3 Síntese de (146-5)

[00613] O Composto **146-4** (2,0 g, 4,1 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (30 mL), e a 28°C foi adicionado carbondiidimidazol (1,35 g, 8,3 mmols, 2,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 30 minutos

a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi adicionada gota a gota em uma solução de borodreto de sódio (1,57 g, 41,5 mmols, 10,0 eq.) em metanol (30 mL), e a agitação continuou durante 30 minutos. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com HCl diluído, dissolvido em EtOAc, lavada com água (100 mL), e em seguida extraída com EtOAc (50 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=5:1, para obter 1,04 g do produto como óleo amarelo.

[00614] LCMS (ESI) m/z: 492,0 [M+Na<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 Síntese de (146-6)

[00615] O Composto **146-5** (1,04 g, 2,22 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidro (30 mL), e a 28°C foram sequencialmente adicionados TEA (673,9 mg, 6,6 mmols, 3,0 eq.), cloreto de metanossulfonila (780 mg, 6,8 mmols, 3,1 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante 3 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água, e extraída com DCM (50 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=5:1, para obter 570 mg de produto, rendimento: 56%.

[00616] LCMS (ESI) m/z: 451,0 [M+Na<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 Síntese de (146-7)

[00617] O Composto **146-6** (468,3 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em tetraclorometano (5 mL), e a 23°C foram sequencialmente adicionados NBS (277,6 mg, 1,56 mmol, 1,5 eq.), AIBN (8,5 mg, 52. µmol, 0,05 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada a es-

ta temperatura durante 2,5 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água, e extraída com DCM (10 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=5:1, para obter 140 mg do produto **146-7**, rendimento: 21% e 150 mg **146-8**, rendimento: 26%.

[00618] LCMS (ESI) m/z: 529,6 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 6 Síntese de (146-9)

[00619] O Composto **146-7** (120 mg, 226,7 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DMSO (3 mL), e a 23°C foi adicionado azida de sódio (10 mg, 153,8 µmol, 0,68 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante 18 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água, e a suspensão foi filtrada. O sólido marrom foi lavado com água e secado para obter 110 mg do produto bruto.

[00620] LCMS (ESI) m/z: 491,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 7 Síntese de (146-10)

[00621] O Composto **146-9** (110 mg, 223,8 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em etanol (3 mL), e a 25°C foi adicionado Pd/C (11. mg, 223,8 umol, 1,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (1,05 kg/cm<sup>2</sup> (15 psi)) durante 16 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado para obter 100 mg do produto bruto.

[00622] LCMS (ESI) m/z: 466,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 8 Síntese de (Exemplo 146)

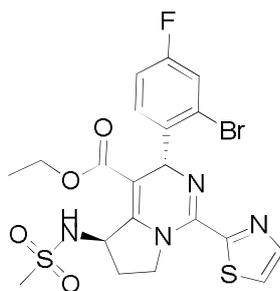
[00623] O Composto **146-10** (100 mg, 214,9 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM (3 mL), e a 23°C foram sequencialmente adicionados TEA (108,7 mg, 1,1 mmol, 5,0 eq.) e cloreto de metanossulfonila (73,8

mg, 644,7 umol, 3,0 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante uma hora. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água, e em seguida extraída com DCM (50 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna de separação preparativa para obter 6,7 mg do produto como sólido branco, rendimento: 6%.

[00624] dados de RMN do Exemplo **146**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,22 (dd,  $J=2,0, 5,6$  Hz, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,54 (dd,  $J=8,4, 11,2$  Hz, 1H), 4,38 (dt,  $J=5,6, 11,2$  Hz, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,84 (dd,  $J=5,6, 14,0$  Hz, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,14 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H).

[00625] LCMS (ESI)  $m/z$ : 545,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

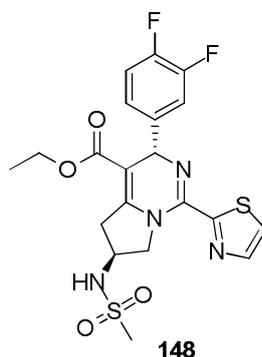
#### Exemplo 147



**147**

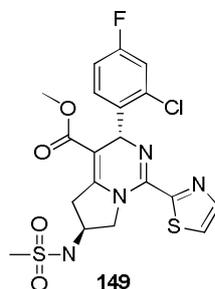
[00626] dados de RMN do Exemplo **147**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13 (br. s., 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,83 (br. s., 1H), 7,35 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 6,41 (br. s., 1H), 5,98 (br. s., 1H), 5,24 (br. s., 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,46 (br. s., 1H), 4,14 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,77 (br. s., 1H), 2,33 (br. s., 1H), 1,17 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H).

[00627] LCMS (ESI)  $m/z$ : 545,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 148**

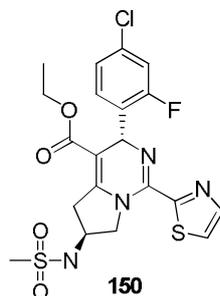
[00628] dados de RMN do Exemplo **148**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 8,20 (d,  $J=17,6$  Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,58 (br. s., 1H), 4,36-4,45 (m, 2H), 4,14-4,24 (m, 2H), 3,76 (dd,  $J=6,8, 17,8$  Hz, 1H), 3,24 (dd,  $J=7,2, 17,8$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,24 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00629] LCMS (ESI)  $m/z$ : 483,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 149**

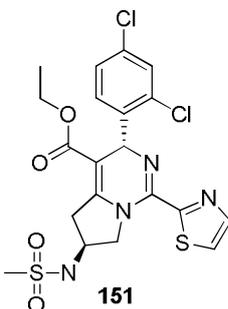
[00630] dados de RMN do Exemplo **149**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,81 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 1H), 3,67 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H).

[00631] LCMS (ESI)  $m/z$ : 485,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 150**

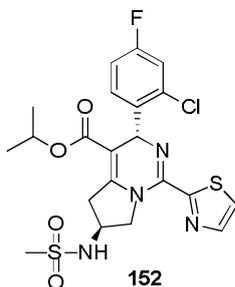
[00632] dados de RMN do Exemplo **150**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,98 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,24 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,44-4,54 (m, 1 H), 4,20 (d,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 3,93-4,05 (m, 2 H), 3,48 (dd,  $J=17,4, 6,6$  Hz, 1 H), 3,01 (s, 4 H), 1,09 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H).

[00633] LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 151**

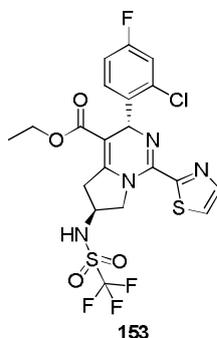
[00634] dados de RMN do Exemplo **151**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J=2,6, 5,0$  Hz, 2H), 7,13-7,25 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,39-4,67 (m, 2H), 4,30 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 4,05 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,66 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J=6,6, 18,0$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00635] LCMS (ESI)  $m/z$ : 515,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 152**

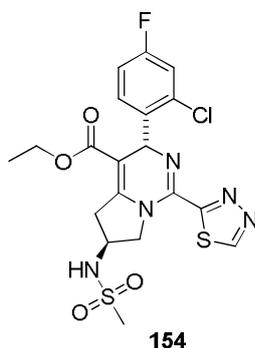
[00636] dados de RMN do Exemplo **152**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Hz, 1H), 6,94 (dt,  $J=2,4, 8,8$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,91 (quin,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,73 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 1H), 3,65 (dd,  $J=7,2, 17,6$  Hz, 1H), 3,17 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,20 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 0,96 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H).

[00637] LCMS (ESI)  $m/z$ : 513,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 153**

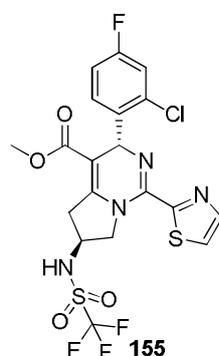
[00638] dados de RMN do Exemplo **153**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,14 (br. s., 1H), 7,97 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=6,4, 8,6$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J=2,6, 8,8$  Hz, 1H), 7,15 (dt,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,24-4,60 (m, 3H), 3,82-4,09 (m, 2H), 3,54 (dd,  $J=7,2, 17,8$  Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J=5,6, 17,8$  Hz, 1H), 1,05 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00639] LCMS (ESI)  $m/z$ : 553,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 154**

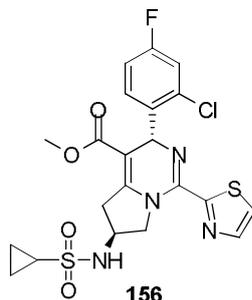
[00640] dados de RMN do Exemplo **154**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 9,11 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,65 (dd,  $J=6,6, 11,2$  Hz, 1H), 4,45 (dd,  $J=6,6, 11,2$  Hz, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,06 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,72 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

[00641] LCMS (ESI)  $m/z$ : 500,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 155**

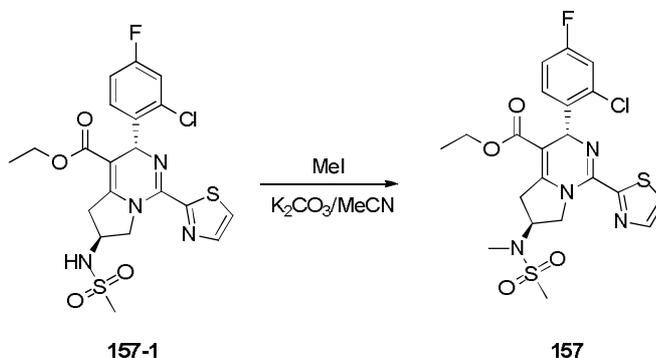
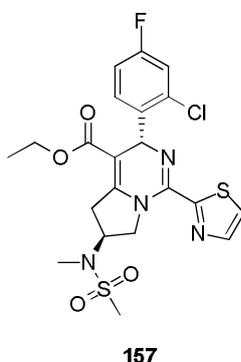
[00642] dados de RMN do Exemplo **155**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,49-4,60 (m, 2H), 4,42 (quin,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J=7,6, 18,6$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (dd,  $J=6,2, 18,4$  Hz, 1H).

[00643] LCMS (ESI)  $m/z$ : 539,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 156**

[00644] dados de RMN do Exemplo **156**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J=6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,67 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,70 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (dd,  $J=6,8, 18,0$  Hz, 1H), 2,62-2,46 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H)

[00645] LCMS (ESI)  $m/z$ : 511,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 157**

[00646] Composto **157-1** (100 mg, 200,4  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), carbonato de potássio (83,1 mg, 601,2  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.) foram dissolvidos em acetoni-

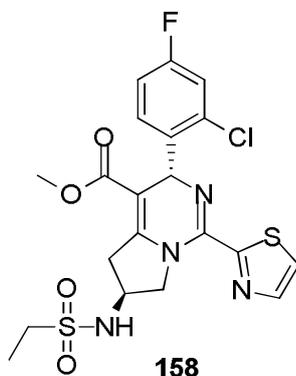
trila anidrosa (5 mL), e a 28°C foi lentamente adicionado iodometano (730 mg, 5,1 mmols, 25,6 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 16 horas a esta temperatura. Com LCMS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter 50 mg de sólido amarelo, rendimento: 49%.

[00647] dados de RMN do Exemplo **157**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=6,02$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,51, 8,28$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,82 (d,  $J=6,53$  Hz, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,43-4,60 (m, 1H), 4,05 (q,  $J=7,11$  Hz, 2H), 3,53 (dd,  $J=7,28, 18,07$  Hz, 1H), 3,32 (dd,  $J=6,53, 18,07$  Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H) 1,13 (t,  $J=7,03$  Hz, 3H).

[00648] LCMS (ESI)  $m/z$ : 513,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00649] Os Exemplos **169, 182, 183, 184, 186, 188, 192** foram sintetizados de acordo com o mesmo método como o Exemplo **157**.

### Exemplo 158

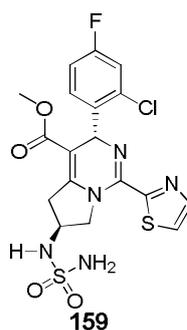


[00650] dados de RMN do Exemplo **158**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 7,25 (dd,

J=6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=2,5, 8,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,66 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,68 (dd, J=7,4, 17,9 Hz, 1H), 3,63(s, 3H), 3,24-3,08 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3H).

[00651] LCMS (ESI) m/z: 499,0 [M+H<sup>+</sup>].

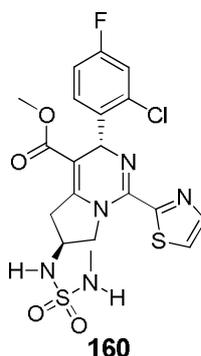
### Exemplo 159



[00652] dados de RMN do Exemplo **159**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=6,2, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,18 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,62 (dd, J=5,6, 11,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=6,4, 11,6 Hz, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 3,64 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (dd, J=6,0, 18,2 Hz, 1H).

[00653] LCMS (ESI) m/z: 486,1 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplo 160

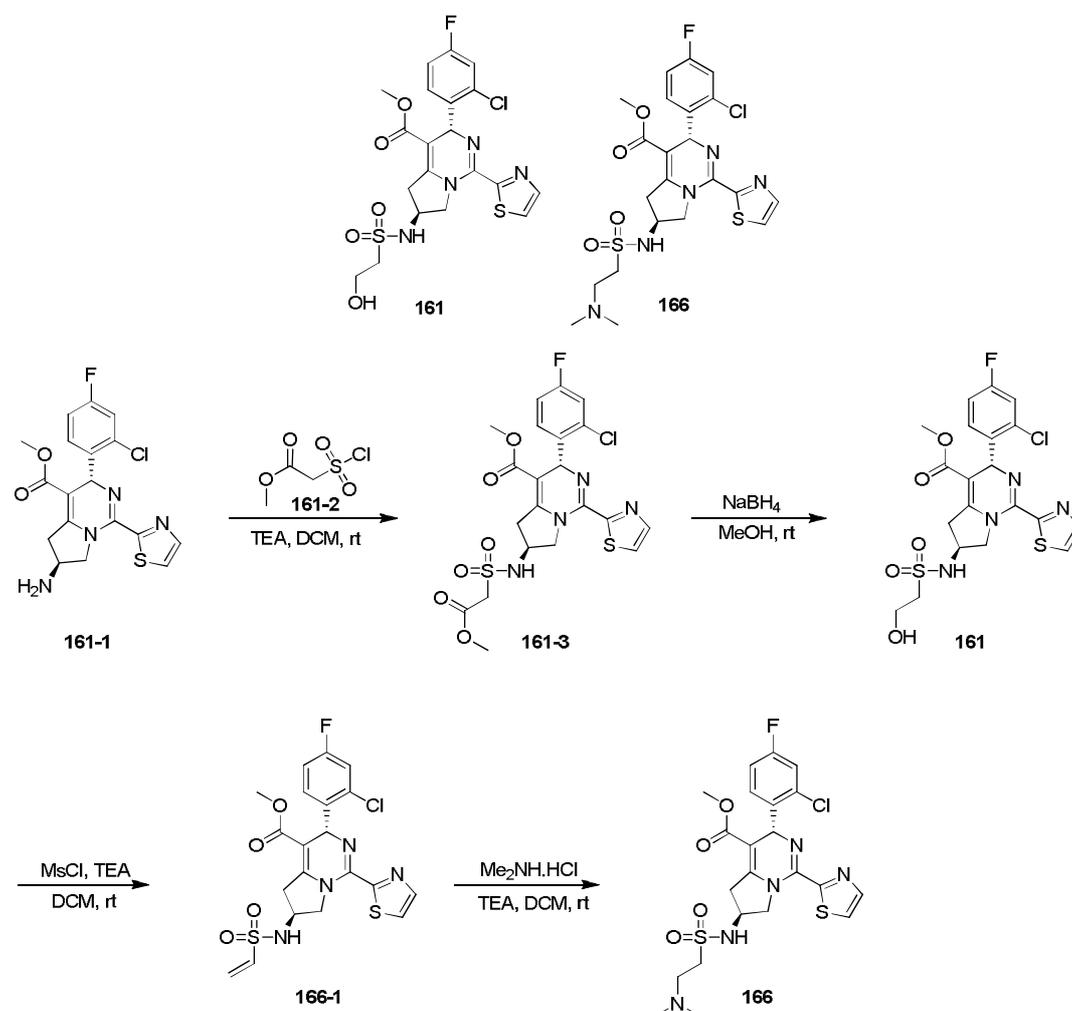


[00654] dados de RMN do Exemplo **160**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=6,4, 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dt, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,67 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=5,6, 12,0 Hz, 1H), 4,53 (q,

J=5,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,20 (sxt, J=6,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, J=6,0, 18,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J=5,0 Hz, 3H).

[00655] LCMS (ESI) m/z: 500,2 [M+H<sup>+</sup>].

### Exemplos 161, 166



### Etapa 1 Síntese de (161-3)

[00656] Composto **161-1** (50 mg, 122,9 µmol, 1,0 eq.), TEA (49,7 mg, 491,56 µmol, 4,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidroso (1 mL), e a 25°C foi lentamente adicionado **161-2** (42,3 mg, 245,8 µmol, 2,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante duas horas a esta temperatura. Com LCMS que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com

DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=5:1-2:1, para obter 22 mg de sólido branco, rendimento: 33%.

[00657] LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H<sup>+</sup>]

#### Etapa 2 Síntese de (161)

[00658] O Composto **161-3** (22 mg, 40,5 µmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em metanol anidro (2 mL), e a 25°C foi lentamente adicionado boroidreto de sódio (7,6 mg, 202,58 µmol, 5,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante duas horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com DCM (10 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc = 1 : 1-1:5, para obter 6 mg de sólido branco, rendimento: 29%.

[00659] dados de RMN do Exemplo **161**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=2., 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,12 (br. s., 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,29 (m, 2H), 3,22 (dd, J=6,4, 18,0 Hz, 1H), 2,80 (br. s., 1H)

[00660] LCMS (ESI) m/z: 515,2 [M+H<sup>+</sup>]

#### Etapa 3 Síntese de (166-1)

[00661] O Composto **161-3** (30 mg, 58,2 µmol, 1,0 eq.), TEA (17,68 mg, 174,75 µmol, 3,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidro (2 mL), e a 25°C foi lentamente adicionado cloreto de metanossulfonila (13

mg, 116,5  $\mu\text{mol}$ , 2,0 eq.). Depois da adiç3o, a mistura reacional foi varrida com nitrog4nio durante 3 vezes, e agitada durante uma hora a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclus3o da reaç3o, a mistura reacional foi lavada com 3gua (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases org4nicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de s3dio anidro, filtradas e concentradas sob press3o reduzida. O resíduo foi purificado por TLC para obter 9 mg de s3lido branco, rendimento: 31%.

[00662]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J=10,0, 16,4$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J=16,4$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,01 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 1H)

[00663] LCMS (ESI) m/z: 497,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

#### Etapa 4 S3ntese de (166)

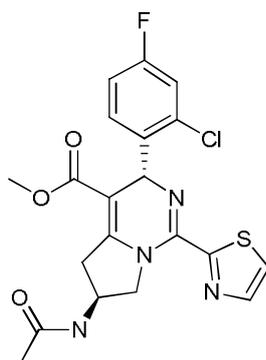
[00664] O Composto cloridrato de dimetilamina (8,16 mg, 181,10  $\mu\text{mol}$ , 10 eq.) foi dissolvido em THF anidro (2 mL), e a 25°C foi lentamente adicionado TEA (18,33 mg, 181,1  $\mu\text{mol}$ ). Depois da adiç3o, a mistura reacional foi agitada durante 5 minutos a esta temperatura. Depois disso, 3 mistura reacional foi adicionado **166-1** (9 mg, 18,1  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq), a mistura continuou agitando durante 15 horas. Com TLC que mostra a conclus3o da reaç3o, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com 3gua (10 mL) e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases org4nicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de s3dio anidro, filtradas e concentradas sob press3o reduzida. O resíduo foi purificado por TLC para obter 4 mg de s3lido branco, rendimento: 41%.

[00665] dados de RMN do Exemplo **166**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,26-7,20 (m,

1H), 7,13 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,57 (dd,  $J=6,4$ , 11,6 Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J=6,0$ , 11,6 Hz, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,68 (dd,  $J=7,2$ , 17,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (d,  $J=6,0$  Hz, 2H), 3,16 (dd,  $J=7,2$ , 18,2 Hz, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 6H)

[00666] LCMS (ESI)  $m/z$ : 542,2  $[M+H^+]$

### Exemplo 162

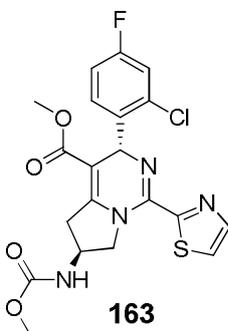


**162**

[00667] dados de RMN do Exemplo **162**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,92 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,81-4,65 (m, 1H), 4,46 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,16 (dd,  $J=5,8$ , 18,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H)

[00668] LCMS  $m/z$ : 449,1  $[M+H^+]$ .

### Exemplo 163



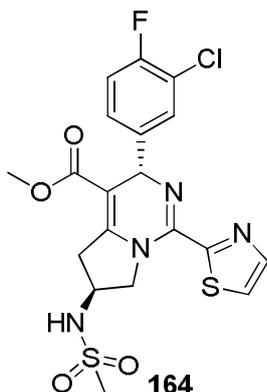
**163**

[00669] dados de RMN do Exemplo **163**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s,

1H), 5,01 (br. s., 1H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,36 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,70 (br. s., 3H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,10 (dd, J=5,6, 17,6 Hz, 1H).

[00670] LCMS m/z: 465,1 [M+H<sup>+</sup>].

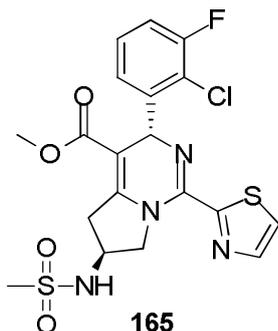
**Exemplo 164**



[00671] dados de RMN do Exemplo **164**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me-OD-d<sub>4</sub>) δ: 8,30 (dd, J=2,4, 10,54 Hz, 2H), 7,71 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,32 (t, J=8,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,61 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,27-4,51 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (dd, J=5,6, 18,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H)

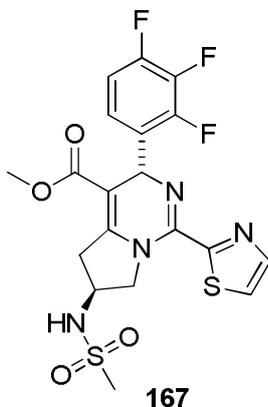
[00672] LCMS (ESI) m/z: 485,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 165**



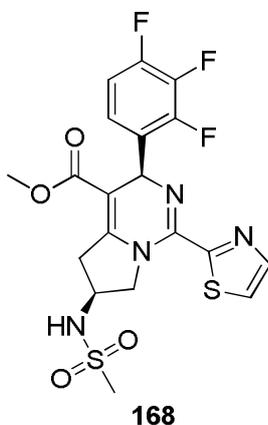
[00673] dados de RMN do Exemplo **165**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,80 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,68 (dd, J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17 (dd, J=7,2, 18,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H).

[00674] LCMS (ESI) m/z: 485,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 167**

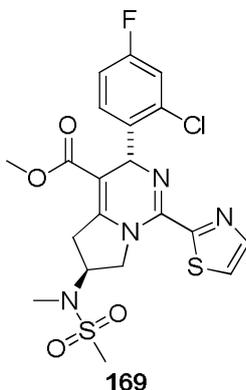
[00675] dados de RMN do Exemplo **167**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H),  
 6,87-6,95 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,92 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,48-4,60 (m,  
 2H), 4,28 (sxt,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,13 (dd,  
 $J=6,8, 18,0$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H).

[00676] LCMS (ESI)  $m/z$ : 487,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 168**

[00677] dados de RMN do Exemplo **168**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 8,05 (br. s., 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,42 (br. s., 1H), 6,93 (q,  $J=7,8$  Hz,  
 1H), 6,13 (s, 1H), 6,06 (br. s., 1H), 4,74 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 4,60 (d,  
 $J=12,4$  Hz, 1H), 4,40 (br. s., 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (br. s., 1H), 3,36  
 (dd,  $J=5,6, 18,2$  Hz, 1H), 3,03 (s, 3H).

[00678] LCMS (ESI)  $m/z$ : 487,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 169**

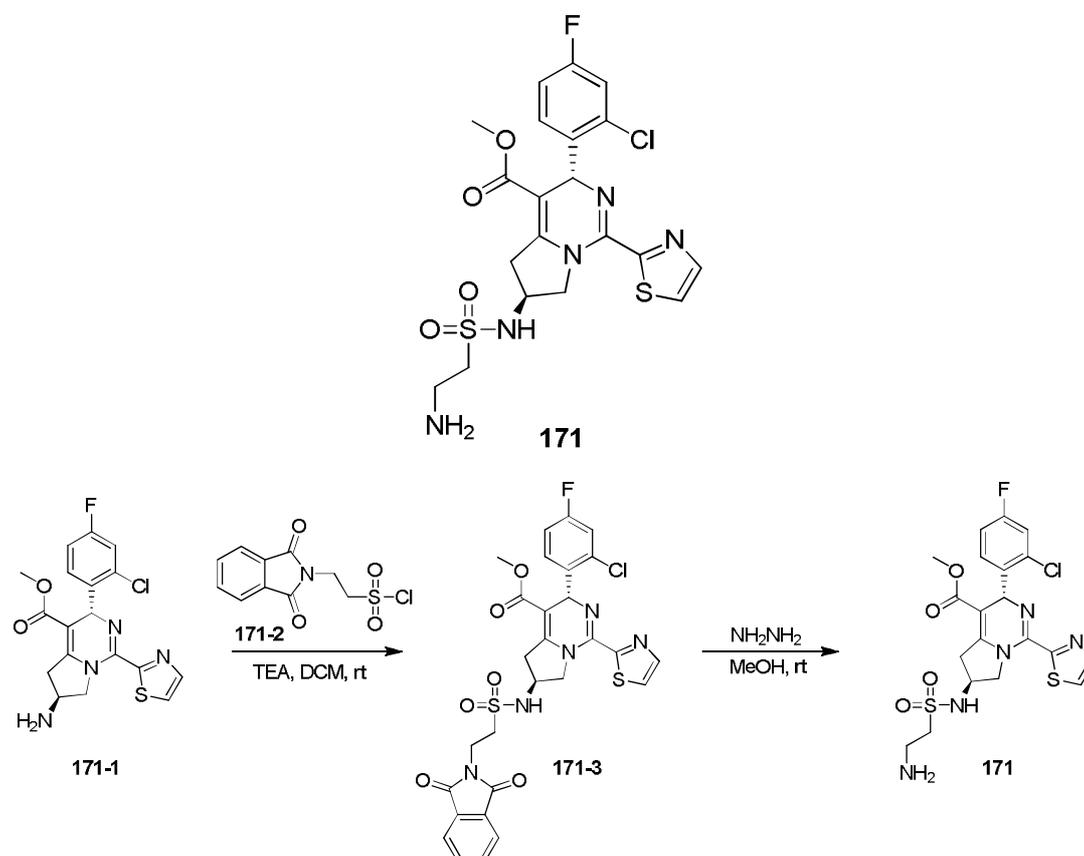
[00679] dados de RMN do Exemplo **169**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=6,02, 8,53$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,51, 8,16$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,84 (quin,  $J=7,40$  Hz, 1H), 4,59 (dd,  $J=6,53, 12,05$  Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J=7,65, 11,92$  Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (dd,  $J=8,28, 18,32$  Hz, 1H), 3,29 (dd,  $J=7,28, 18,32$  Hz, 1H), 2,92 (d,  $J=12,80$  Hz, 6H)

[00680] LCMS (ESI) m/z: 499,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Exemplo 170**

[00681] dados de RMN do Exemplo **170**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,40 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,26 (dd,  $J=8,4, 6,40$  Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J=8,4, 2,26$  Hz, 1 H), 6,92 - 6,99 (m, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,64 (d,  $J=5,8$  Hz, 1H), 4,22 - 4,40 (m, 3 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

[00682] LCMS (ESI) m/z: 527,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 171****Etapa 1 Síntese de (171-3)**

[00683] Composto **171-1** (100 mg, 245,7  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), TEA (74,6 mg, 737,3  $\mu\text{mol}$ , 3,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidroso (2 mL), e a 25°C foi adicionado **171-2** (100 mg, 368,6  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante duas horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc= 10 : 1-3 : 1, para obter 44 mg de sólido branco, rendimento: 25%.

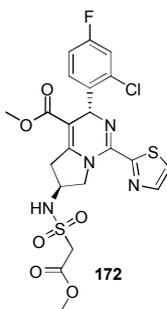
[00684] LCMS (ESI) m/z: 665,9 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Etapa 2 Síntese de (171)

[00685] O Composto **171-3** (20 mg, 31,05  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em metanol (2 mL), e a 25°C foi adicionado  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (15,5 mg, 310,5  $\mu\text{mol}$ , 10,0 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante duas horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por separação instrumental (sistema de amônia aq.) para obter 10 mg de sólido branco, rendimento: 58%.

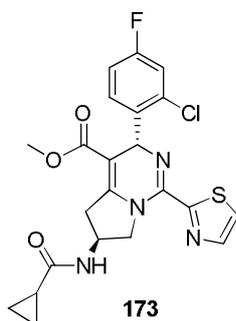
[00686] dados de RMN do Exemplo **171**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,50 (br. s., 2H), 4,30 (t,  $J=6,4$  Hz, 1H), 3,71- 3,54 (m, 4H), 3,35-3,13 (m, 5H)

[00687] LCMS (ESI) m/z: 514,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

Exemplo 172

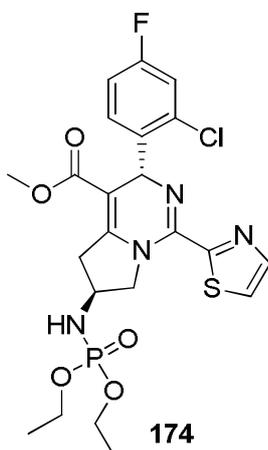
[00688] dados de RMN do Exemplo **172**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=6,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,94 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,43 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,29-4,41 (m, 1H), 4,13 (d,  $J=2,4$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (dd,  $J=7,2, 18,07$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,22 (dd,  $J=6,8, 18,0$  Hz, 1H).

[00689] LCMS (ESI) m/z: 543,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 173**

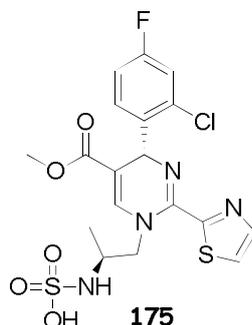
[00690] dados de RMN do Exemplo **173**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,15(dd,  $J=8,6$ , 2,4 Hz, 1 H), 6,95 (td,  $J=8,2$ , 2,4 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 6,13 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 4,68-4,81 (m, 1 H), 4,46 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H), 3,61-3,64 (m, 3 H), 3,54-3,61 (m, 1 H), 3,19 (dd,  $J=18,2$ , 6,0 Hz, 1 H), 1,30-1,43 (m, 1 H), 1,02 (br. s., 2 H), 0,78 (dd,  $J=7,6$ , 3,2 Hz, 2 H).

[00691] LCMS (ESI)  $m/z$ : 474,9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 174**

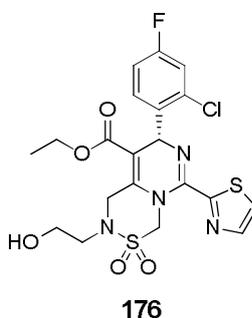
[00692] dados de RMN do Exemplo **174**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=6,2$ , 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4$ , 8,6 Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4$ , 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,54 (dd,  $J=7,0$ , 11,6 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J=7,0$ , 11,6Hz, 1H), 4,05-4,17 (m, 4H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,93-3,05 (m, 2H), 1,36 (dt,  $J=2,0$ , 7,0 Hz, 6H).

[00693] LCMS (ESI)  $m/z$ : 543,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 175**

[00694] dados de RMN do Exemplo **175**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Me-OD- $d_4$ )  $\delta$ : 7,91 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J=6,2, 8,6$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,50 (dd,  $J=6,8, 11,6$  Hz, 1H), 4,28 (dd,  $J=6,8, 11,2$  Hz, 1H), 4,14 (quin,  $J=7,2$ Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,14 (dd,  $J=7,2, 17,8$  Hz, 1H),

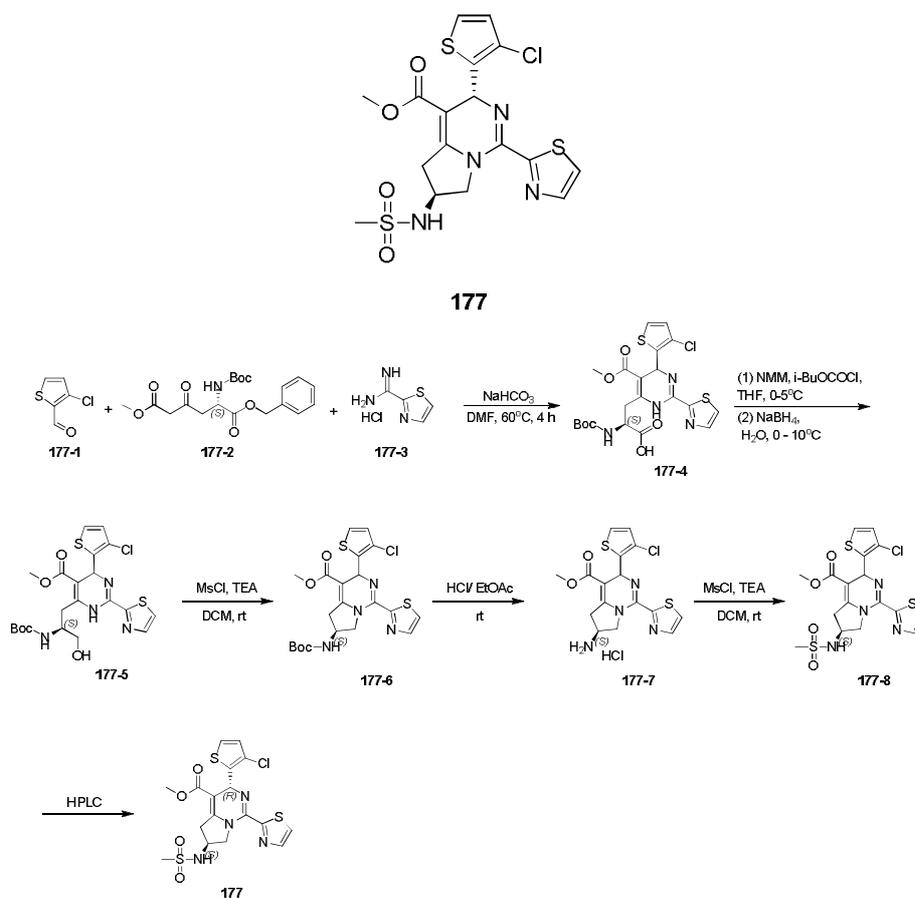
[00695] LCMS (ESI)  $m/z$ : 487,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 176**

[00696] O Exemplo **176** foi sintetizado de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **136**.

[00697] dados de RMN do Exemplo **176**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,17 (dd,  $J=2,38, 8,16$  Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,50 (d,  $J=13,30$  Hz, 1H), 4,24 (tdd,  $J=3,64, 7,15, 10,67$  Hz, 2H), 3,70-3,84 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,32 (br. s., 3H).

[00698] LCMS (ESI)  $m/z$ : 515,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 177****Etapa 1 (Síntese de 177-4)**

[00699] Composto **177-1** (3,86 g, 26,36 mmols, 1,0 eq.), **177-2** (10,0 g, 26,36 mmols, 1,0 eq.), **177-3** (4,31 g, 26,36 mmols, 1,0 eq.) foram dissolvidos em DMF anidrosa (100 mL), e a  $20^\circ\text{C}$  foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  (8,86 g, 105,44 mmols, 4,00 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, a mistura foi aquecida a  $60^\circ\text{C}$ , e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavada com água (100 mL), e em seguida extraída com EtOAc (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de DCM/MeOH=20/1, 10/1, para obter 11 g de

produto como óleo amarelo, rendimento: 66%.

[00700] LCMS (ESI) m/z: 527,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 2 (Síntese de 177-5)

[00701] O Composto **177-4** (10,0 g, 18,97 mmols, 1,0 eq.), NMM (2,49 g, 24,66 mmols, 1,30 eq) foram dissolvidos em THF anidroso (50 mL), e a 0°C foi lentamente adicionado cloroformiato de isobutila (3,11 g, 22,76 mmol, 1,2 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e agitada durante 30 minutos a 0°C. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi lentamente adicionado gota a gota a uma solução de NaBH<sub>4</sub> aquoso (1,4 g, 37,94 mmols, 2,0 eq.) (50 mL) a 0°C. A mistura reacional continuou agitando durante uma hora. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi extinguida com HCl diluída, dissolvida em EtOAc, lavada com água (100 mL), e em seguida extraída com EtOAc (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc= 10 : 1-3 : 1, para obter 6,6 g de produto como sólido amarelo, rendimento: 64%.

[00702] LCMS (ESI) m/z: 513,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 3 (Síntese de 177-6)

[00703] Composto **177-5** (6,60 g, 12,86 mmols, 1,0 eq.), TEA (2,60 g, 25,72 mmols, 2,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidroso (50 mL), e a 0°C foi lentamente adicionado cloreto de metano sulfonila (1,92 g, 16,76 mmols, 1,3 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e em seguida aquecida a 27°C, agitada durante 15 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água (100 mL), e em seguida extraída com DCM (100 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram

lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter 5,6 g do produto como sólido amarelo, rendimento: 87%.

[00704] LCMS (ESI) m/z: 495,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 4 (Síntese de **177-7**)

[00705] O Composto **177-6** (5,60 g, 11,31 mmols, 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (10 mL), e a 0°C foi lentamente adicionado em uma solução de HCl/EtOAc (20 mL). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante uma hora. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter 4,7 g de sólido amarelo, rendimento: 92%. O produto bruto foi diretamente usado na próxima reação.

[00706] LCMS (ESI) m/z: 394,9 [M+H<sup>+</sup>].

#### Etapa 5 (Síntese de **177-8**)

[00707] Composto **177-7** (500 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq.), TEA (234 mg, 2,32 mmols, 2,0 eq.) foram dissolvidos em DCM anidroso (5 mL), e a 0°C foi lentamente adicionado cloreto de metano sulfonila (199 mg, 1,7 mmol, 1,5 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi varrida com nitrogênio durante 3 vezes, e em seguida aquecida a 27°C, agitada durante 4 horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água (10 mL), e em seguida extraída com DCM (10 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=10 : 1-3 : 1, para obter o produto como 300 mg de sólido amarelo, rendimento: 52%.

[00708] LCMS (ESI) m/z: 473,0 [M+H<sup>+</sup>].

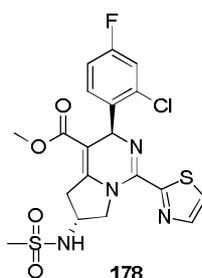
Etapa 6 (Síntese de 177)

[00709] O Composto **177-8** (300 mg, 634,26 mmols) foi separado por uma coluna de separação preparativa (sistema de ácido fórmico) para obter 57 mg do Exemplo **177** opticamente puros como sólido branco, valor de de: 88%.

[00710] dados de RMN do Exemplo 177:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,89 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,63 (dd,  $J=7,2, 17,6$  Hz, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,07 (s, 3H).

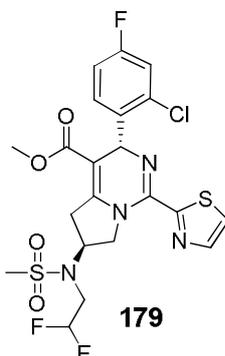
[00711] LCMS (ESI)  $m/z$ : 473,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[00712] Os Exemplos **152, 178, 179, 180, 181, 185, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226** foram sintetizados de acordo com o mesmo método como descrito no Exemplo **177**.

Exemplo 178

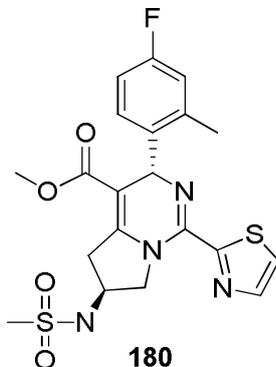
[00713] dados de RMN do Exemplo **178**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=245, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,85 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,52 (dq,  $J=6,4, 11,6$  Hz, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,67 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17 (dd,  $J=7,2, 18,0$  Hz, 1H), 3,10-3,04 (m, 3H).

[00714] LCMS (ESI)  $m/z$ : 485,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 179**

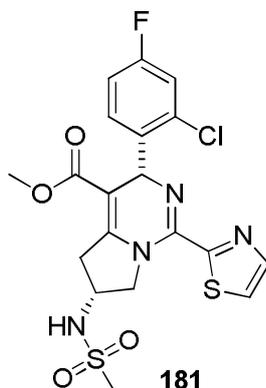
[00715] dados de RMN do Exemplo **179**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,22-7,25 (m, 1 H), 7,14 (dd,  $J=8,53, 2,4$  Hz, 1 H), 6,95 (td,  $J=8,2, 2,4$  Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,83-6,08 (m, 1 H), 4,55-4,71 (m, 2 H), 4,32-4,47 (m, 1 H), 3,53-3,72 (m, 6 H), 3,20-3,32 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H).

[00716] LCMS (ESI)  $m/z$ : 549,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 180**

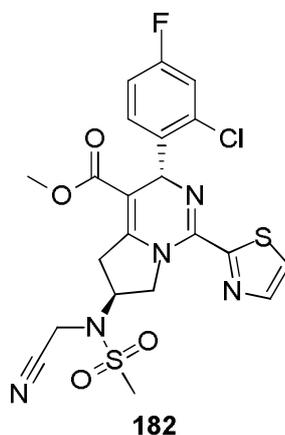
[00717] dados de RMN do Exemplo **180**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,64 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,15 (dd,  $J=17,82, 7,2$  Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,73 (dd,  $J=17,8, 7,28$  Hz, 1 H) 4,24-4,39 (m, 1 H) 4,47-4,55 (m, 2 H) 4,83 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 6,77-6,84 (m, 1 H) 6,90 (dd,  $J=10,0, 2,51$  Hz, 1 H) 7,06 (dd,  $J=8,2, 5,77$  Hz, 1 H) 7,37 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H) 7,79 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H)

[00718] LCMS (ESI)  $m/z$ : 465,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 181**

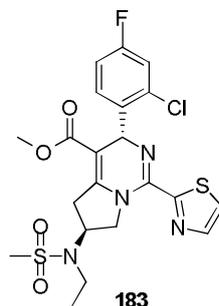
[00719] dados de RMN do Exemplo **181**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=6,2, 8,8$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,6, 8,8$  Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J=2,8, 8,4$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,71 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 3H).

[00720] LCMS (ESI)  $m/z$ : 485,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 182**

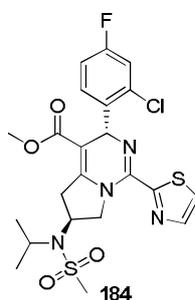
[00721] dados de RMN do Exemplo **182**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd,  $J=2,26, 8,53$  Hz, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,51, 8,16$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,67-4,81 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 2H), 3,71 (dd,  $J=7,65, 18,45$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,46 (dd,  $J=6,90, 18,45$  Hz, 1H), 3,17 (s, 3H)

[00722] LCMS (ESI)  $m/z$ : 524,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

Exemplo 183

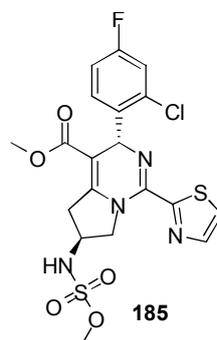
[00723] dados de RMN do Exemplo **183**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,98 (d,  $J=3,51$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J=3,51$  Hz, 1 H), 7,51 (dd,  $J=8,53, 6,02$  Hz, 1 H), 7,43 (dd,  $J=8,53, 2,51$  Hz, 1 H), 7,18 (td,  $J=8,53, 2,51$  Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 4,62-4,72 (m, 1 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,14-4,22 (m, 1 H), 3,50-3,61 (m, 4 H), 3,30 (d,  $J=5,52$  Hz, 2 H), 3,01-3,18 (m, 4 H), 1,15 (t,  $J=7,03$  Hz, 3 H)

[00724] LCMS (ESI)  $m/z$ : 513,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

Exemplo 184

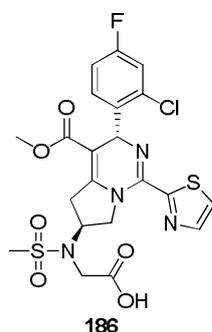
[00725] dados de RMN do Exemplo **184**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 7,37 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J=6,0$  Hz, 1 H), 7,14 (dd,  $J=8,6, 2,51$  Hz, 1 H), 6,94 (td,  $J=8,2, 2,51$  Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,63 (dd,  $J=10,8, 8,28$  Hz, 1 H), 4,37-4,50 (m, 1 H), 4,21 (t,  $J=9,0$  Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,93-4,02 (m, 1 H), 3,48-3,59 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,38 (d,  $J=6,4$  Hz, 6 H)

[00726] LCMS (ESI)  $m/z$ : 527,2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

**Exemplo 185**

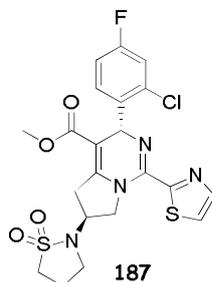
[00727] dados de RMN do Exemplo **185**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J=3,2, 8,4$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,64 (dd,  $J=5,2, 11,6$  Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,28 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,22-3,33 (m, 1H).

[00728] LCMS (ESI)  $m/z$ : 501,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 186**

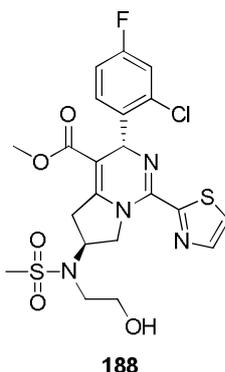
[00729] dados de RMN do Exemplo **186**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (br. s., 1H), 7,42 (d,  $J=2,76$  Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,13, 8,41$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J=7,15$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,42 (br. s., 1H), 4,02-4,26 (m, 2H), 3,63 (d,  $J=7,78$  Hz, 1H), 3,58 (br. s., 3H), 3,24 (dd,  $J=6,90, 17,94$  Hz, 1H), 3,12 (s, 3H)

[00730] LCMS (ESI)  $m/z$ : 543,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Exemplo 187**

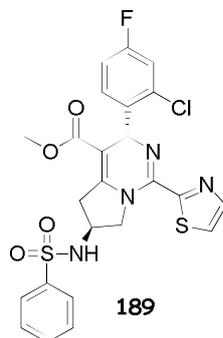
[00731] dados de RMN do Exemplo **187**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (br. s., 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,57 (t,  $J=6,4$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,04 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 6,34 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,34 (br. s., 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (br. s., 1H), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,24 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,46 (br. s., 2H).

[00732] LCMS (ESI)  $m/z$ : 511,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 188**

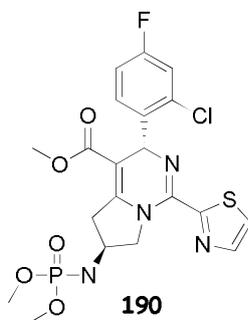
[00733] dados de RMN do Exemplo **188**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J=6,40, 8,66$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,38, 8,66$  Hz, 1H), 6,97 (dt,  $J=2,51, 8,16$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,75 (quin,  $J=7,47$  Hz, 1H), 4,54 (dd,  $J=2,38, 7,40$  Hz, 2H), 3,86 (d,  $J=4,77$  Hz, 2H), 3,67 (d,  $J=8,28$  Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,34 (dd,  $J=8,03, 18,32$  Hz, 1H), 3,05 (s, 3H)

[00734] LCMS (ESI)  $m/z$ : 529,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Exemplo 189**

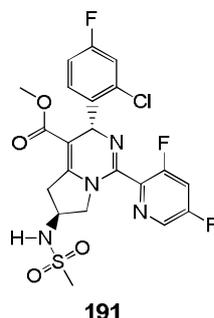
[00735] dados de RMN do Exemplo **189**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,76 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,37 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=6,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,12 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 4,11 (sxt,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,45 (dd,  $J=7,6, 18,0$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J=6,8, 18,0$  Hz, 1H).

[00736] LCMS (ESI)  $m/z$ : 547,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 190**

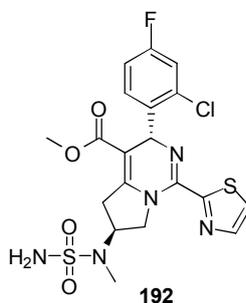
[00737] dados de RMN do Exemplo **190**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J=8,6, 6,4$  Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J=8,4, 2,4$  Hz, 1 H), 6,94 (td,  $J=8,4, 2,4$  Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 4,54 (dd,  $J=11,6, 6,8$  Hz, 1 H), 4,25 (dd,  $J=11,2, 7,0$  Hz, 1 H), 3,96-4,12 (m, 1 H), 3,78 (dd,  $J=11,6, 3,2$  Hz, 6 H), 3,65-3,71 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 2,90-3,09 (m, 2 H).

[00738] LCMS (ESI)  $m/z$ : 515,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 191**

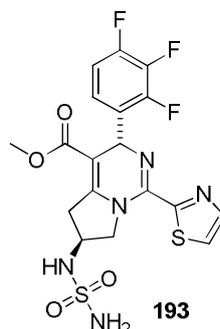
[00739] dados de RMN do Exemplo **191**: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ: 8,34 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=6,3, 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,12 (dd, J=2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dt, J=2,5, 8,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,02 (br. s., 1H), 4,30- 4,18 (m, 1H), 3,87 (dd, J=6,3, 10,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,25 (dd, J=5,8, 18,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H)

[00740] LCMS (ESI) m/z: 515,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 192**

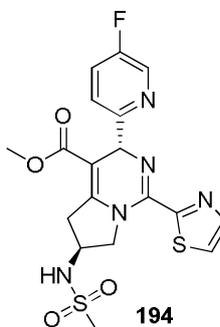
[00741] dados de RMN do Exemplo **192**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=8,53, 6,02 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1 H), 6,94 (td, J=8,28, 2,51 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 4,79 (dt, J=14,18, 7,22 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J=12,05, 6,02 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,41 (dd, J=12,05, 7,53 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,54 (dd, J=18,32, 8,28 Hz, 1 H), 3,32-3,39 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H)

[00742] LCMS (ESI) m/z: 500,0 [M+H<sup>+</sup>]

**Exemplo 193**

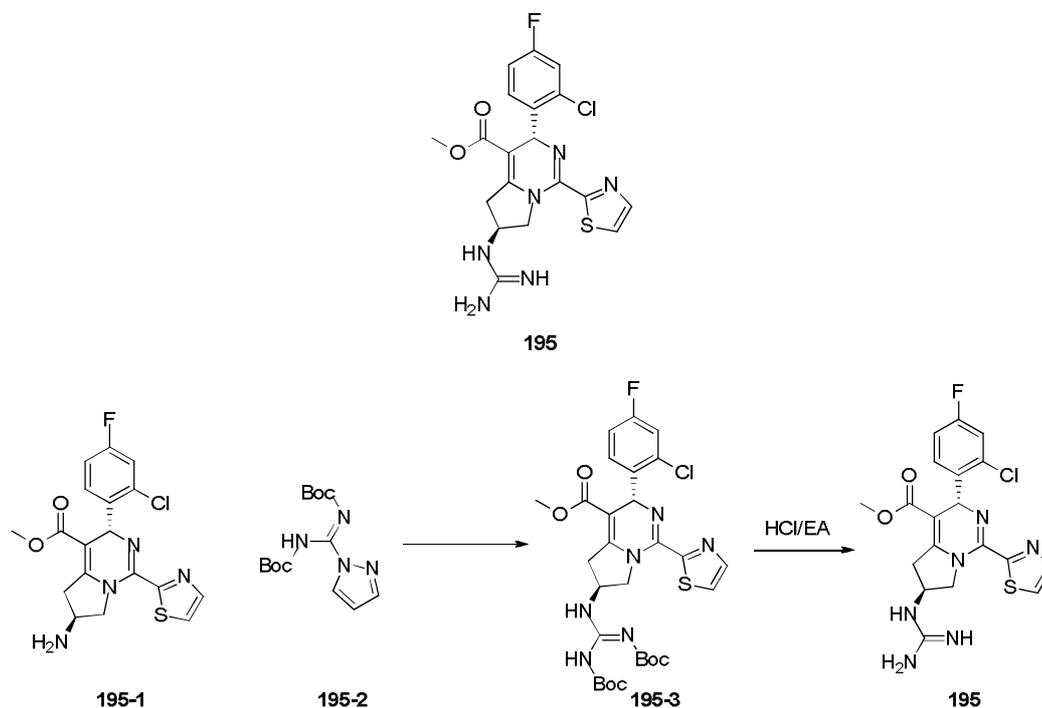
[00743] dados de RMN do Exemplo **193**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,99 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,69 (dd,  $J=5,2, 11,6$  Hz, 1H), 4,45 (dd,  $J=6,0, 12,0$  Hz, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,55 (dd,  $J=7,0, 18,0$  Hz, 1H), 3,22 (dd,  $J=5,6, 18,4$  Hz, 1H);

[00744] LCMS (ESI)  $m/z$ : 488,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 194**

[00745] dados de RMN do Exemplo **194**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,37 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,47-4,58 (m, 2H), 4,28 (qd,  $J=6,8, 13,6$  Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 3H).

[00746] LCMS (ESI)  $m/z$ : 452,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 195****Etapa 1 Síntese de (195-3)**

[00747] O Composto **195-1** (100 mg, 245,7  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (3 mL), e a 25°C foi adicionado o **195-2** (76,2 mg, 245,8  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante 16 horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi lavada com água (10 mL), e extraída com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc = 30 : 1-10 : 1 para obter 130 mg de sólido branco, rendimento: 79%.

[00748] LCMS (ESI) m/z: 649,2 [M+H<sup>+</sup>]

**Etapa 2 Síntese de (195)**

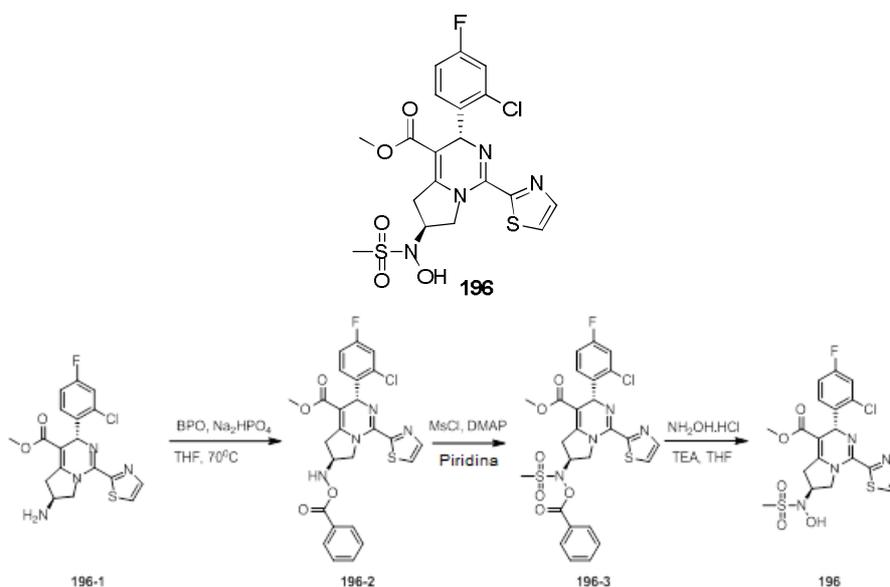
[00749] O Composto **195-3** (130 mg, 200,2  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) foi dissolvido em anidroso EtOAc (1 mL), e a 25°C foi adicionado HCl/EtOAc (730 mg, 20 mmols, 99,87 eq.). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante 16 horas a esta temperatura. Com LCMS que mos-

tra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter 80 mg de sólido amarelo, rendimento: 82%.

[00750] dados de RMN do Exemplo **195**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,51-8,62 (m, 1 H), 7,92 (d,  $J=3,26$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J=3,26$  Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J=8,53, 6,27$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J=8,78, 2,51$  Hz, 1 H), 7,06 (td,  $J=8,34, 2,64$  Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 4,59-4,71 (m, 2 H), 4,33-4,53 (m, 2 H), 3,55-3,69 (m, 4 H).

[00751] LCMS (ESI)  $m/z$ : 449,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

### Exemplo 196



### Etapa 1 Síntese de (196-2)

[00752] Composto **196-1** (500 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq.),  $\text{BPO}$  (327 mg, 1,35 mmol, 1,1 eq) foram dissolvidos em  $\text{THF}$  anidroso (5 mL), e a  $25^\circ\text{C}$  foi adicionado  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (872 mg, 6,1 mmols, 5,0 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$ , e agitada durante duas horas. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com  $\text{DCM}$  (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resí-

duo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=1 : 1, para obter 130 mg de sólido vermelho, rendimento: 20%.

[00753]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J=7,28$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,51 (t,  $J=7,65$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,94 (dt,  $J=2,51, 8,28$  Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,79 (dd,  $J=3,51, 12,30$  Hz, 1H), 4,44 (dd,  $J=6,15, 12,42$  Hz, 1H), 4,12 (br. s., 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,52 (m, 2H)

#### Etapa 2 Síntese de (196-3)

[00754] Composto **196-2** (130 mg, 246,7  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), cloreto de metanossulfonila (141 mg, 1,2 mmol, 5,0 eq) foram dissolvidos em piridina (5 mL), e a 25°C foi adicionado DMAP (90,4 mg, 740,1  $\mu\text{mol}$ , 3,0 eq). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante 16 horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água (10 mL) e extraído com DCM (20 mL) por 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com um sistema de eluente de PE: EtOAc=2:1, para obter 130 mg de sólido amarelo pálido, rendimento: 87%.

[00755]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J=7,53$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J=3,01$  Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,36 (d,  $J=2,51$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=6,53, 8,53$  Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J=2,51, 8,53$  Hz, 1H), 6,91 (dt,  $J=2,51, 8,03$  Hz, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 5,00 (quin,  $J=6,27$  Hz, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 3,45-3,79 (m, 5H), 3,14 (s, 3H)

#### Etapa 3 Síntese de (196)

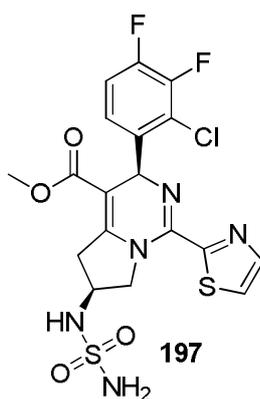
[00756] Composto **196-3** (130 mg, 214,85  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), TEA (130

mg, 1,29 mmol, 6,0 eq) foram dissolvidos em THF (5 mL), e a 25°C foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (59,7 mg, 859,4  $\mu$ mol, 4,0 eq). Depois da adiç3o, a mistura reacional foi agitada durante 4 horas a esta temperatura. Com TLC que mostra a conclus3o da reaç3o, a mistura reacional foi concentrada sob press3o reduzida. O res3duo foi lavado com 3gua (10 mL) e extra3do com EtOAc (10 mL) por 3 vezes. As fases org3nicas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em sulfato de s3dio anidroso, filtradas e concentradas sob press3o reduzida. O res3duo foi purificado por separaç3o instrumental (sistema de 3cido f3rmico) para obter 14 mg de s3lido branco, rendimento: 13%.

[00757] dados de RMN do Exemplo **196**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=6,02$ , 8,53 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,51$ , 8,53 Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,51$ , 8,16 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,64-4,77 (m, 2H), 4,39-4,51 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (d,  $J=6,78$  Hz, 2H), 3,10 (s, 3H)

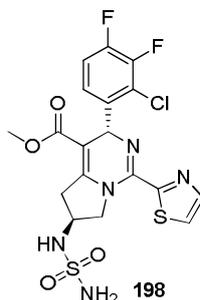
[00758] LCMS (ESI) m/z: 501,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$

### Exemplo 197



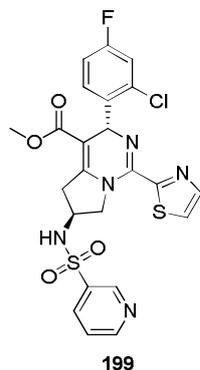
[00759] dados de RMN do Exemplo **197**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,32 (dd,  $J=2,8$ , 12,8 Hz, 2H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,59 (br. s., 2H), 4,38 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (dd,  $J=6,0$ , 18,4 Hz, 1H).

[00760] LCMS (ESI) m/z: 504,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 198**

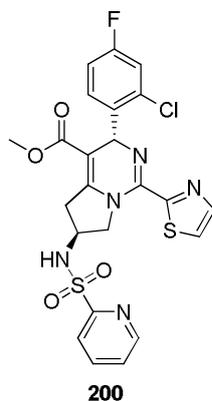
[00761] dados de RMN do Exemplo **198**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Me-OD-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8,29 (dd, J=2,64, 9,66 Hz, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,38 (q, J=8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,35 (s, 3H).

[00762] LCMS (ESI) m/z: 504,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 199**

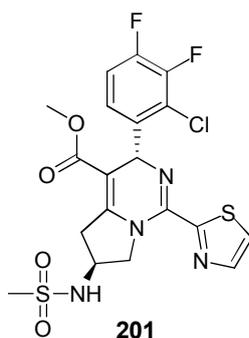
[00763] dados de RMN do Exemplo **199**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,14 (br. s., 1H), 8,84 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,38 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,81 (br. s., 1H), 4,40 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (dd, J=7,2, 17,6 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=6,4, 17,8 Hz, 1H).

[00764] LCMS (ESI) m/z: 548,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Exemplo 200**

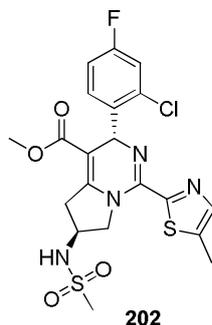
[00765] dados de RMN do Exemplo **200**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,71 (d,  $J=4,4$  Hz, 1H), 8,02-8,09 (m, 1H), 7,96 (dt,  $J=1,2, 7,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J=5,0, 7,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,77 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (dd,  $J=6,4, 17,8$  Hz, 1H), 3,12 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H).

[00766] LCMS (ESI)  $m/z$ : 548,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 201**

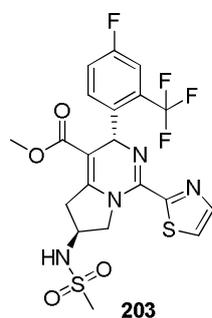
[00767] dados de RMN do Exemplo **201**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$ : 8,31 (d,  $J=3,2$  Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,83-3,64 (m, 4H), 3,36 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 3,08 (s, 3H).

[00768] LCMS (ESI)  $m/z$ : 503,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 202

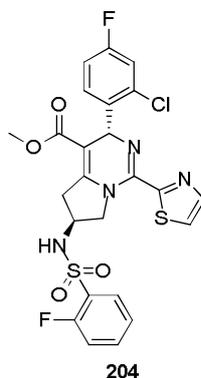
[00769] dados de RMN do Exemplo **202**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,45 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J=6,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,88 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 4,42-4,57 (m, 2H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

[00770]  $[\text{M}+1]$  LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 203

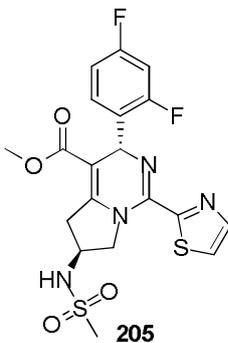
[00771] dados de RMN do Exemplo **203**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,34-7,46 (m, 3 H), 7,20 (td,  $J=8,0, 2,4$  Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 4,69 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 4,62 (dd,  $J=11,6, 6,4$  Hz, 1 H), 4,41-4,48 (m, 1 H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,73 (dd,  $J=17,6, 7,2$  Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,19 (dd,  $J=18,0, 7,0$  Hz, 1 H), 3,08 (s, 3 H).

[00772] LCMS (ESI)  $m/z$ : 519,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 204

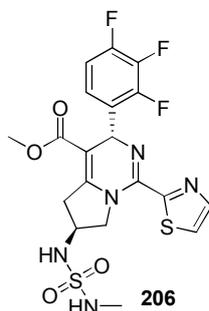
[00773] dados de RMN do Exemplo **204**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,95 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,37 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,18 (dd,  $J=6,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (dt,  $J=2,4, 8,4$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,30-4,46 (m, 2H), 4,20 (sxt,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (dd,  $J=7,0, 18,0$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J=7,0, 18,0$  Hz, 1H).

[00774] LCMS (ESI)  $m/z$ : 565,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 205

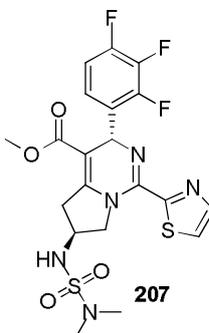
[00775] dados de RMN do Exemplo **205**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J=2,8$  Hz, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 6,76-6,89 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 4,64 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 4,56 (d,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 4,27-4,36 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,59-3,65 (m, 1 H), 3,14 (dd,  $J=18,0, 6,8$  Hz, 1 H), 3,10 (s, 3 H).

[00776] LCMS (ESI)  $m/z$ : 469,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 206

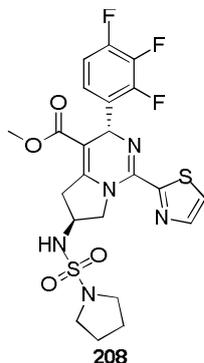
[00777] dados de RMN do Exemplo **206**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,53 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,19 (qd,  $J=6,4, 12,8$  Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (dd,  $J=7,0, 18,0$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H), 2,74 (d,  $J=5,2$  Hz, 3H).

[00778] LCMS (ESI)  $m/z$ : 502,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 207

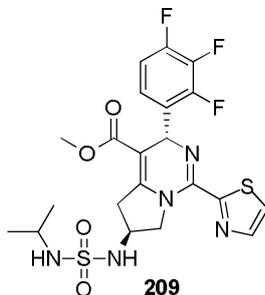
[00779] dados de RMN do Exemplo **207**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 6,97-7,08 (m, 1 H), 6,85-6,96 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,53 (t,  $J=6,0$  Hz, 2 H), 4,35 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,64 (s, 3 H), 3,57 (dd,  $J=18,0, 7,0$  Hz, 1 H), 3,13 (dd,  $J=17,8, 6,8$  Hz, 1 H), 2,84 (s, 6 H).

[00780] LCMS (ESI)  $m/z$ : 516,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 208**

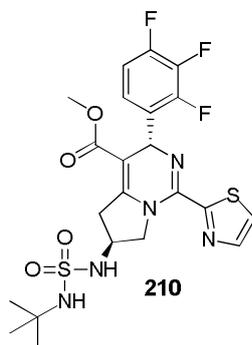
[00781] dados de RMN do Exemplo **208**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 6,97-7,06 (m, 1 H), 6,86-6,95 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,46-4,59 (m, 3 H), 4,13-4,25 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,56 (dd,  $J=18,0, 7,0$  Hz, 1 H), 3,31-3,34 (m, 4 H), 3,13 (dd,  $J=17,8, 6,8$  Hz, 1 H), 1,94 (br. s., 4 H).

[00782] LCMS (ESI)  $m/z$ : 542,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 209**

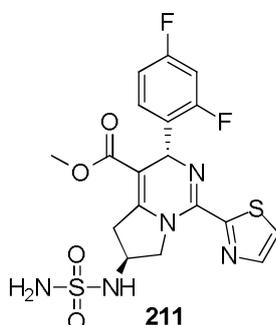
[00783] dados de RMN do Exemplo **209**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,97 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,22-7,30 (m, 2 H), 5,85-6,07 (m, 3 H), 4,50 (dd,  $J=11,2, 6,9$  Hz, 1 H), 4,19 (dd,  $J=11,2, 6,4$  Hz, 1 H), 3,92-4,07 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 3,27-3,32 (m, 1 H), 3,06 (dd,  $J=17,8, 6,9$  Hz, 1 H), 1,12 (dd,  $J=6,4, 3,14$  Hz, 6 H).

[00784] LCMS (ESI)  $m/z$ : 530,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 210**

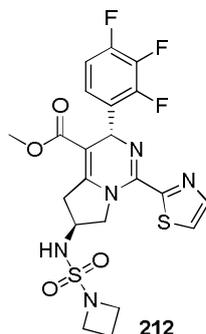
[00785] dados de RMN do Exemplo **210**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 7,41 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 6,98-7,08 (m, 1 H), 6,84-6,96 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,55 (t,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 4,44-4,50 (m, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,64 (s, 3 H), 3,57 (dd,  $J=18,0, 7,2$  Hz, 1 H), 3,14 (dd,  $J=17,6, 6,8$  Hz, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

[00786] LCMS (ESI)  $m/z$ : 544,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 211**

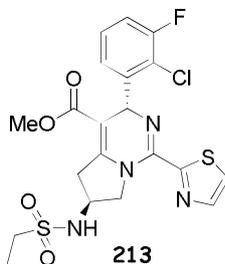
[00787] dados de RMN do Exemplo **211**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,95 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,86 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 7,32-7,46 (m, 1 H), 7,11-7,24 (m, 2 H), 7,01 (t,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 6,74(s, 2 H), 5,84 (s, 1 H), 4,48 (dd,  $J=11,0, 6,8$  Hz, 1 H), 4,00-4,22 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,04 (dd,  $J=17,8, 7,2$  Hz, 1 H).

[00788] LCMS (ESI)  $m/z$ : 470,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 212

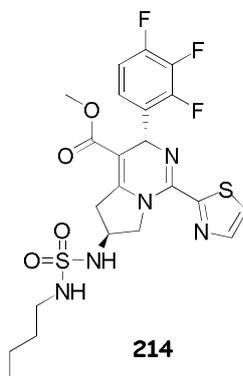
[00789] dados de RMN do Exemplo **212**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,48-4,62 (m, 2H), 4,41 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 4,22 (qd,  $J=6,6, 13,2$  Hz, 1H), 3,91 (t,  $J=7,6$  Hz, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (dd,  $J=7,0, 18,0$  Hz, 1H), 3,16 (dd,  $J=6,4, 18,0$  Hz, 1H), 2,22 (quin,  $J=7,6$  Hz, 2H)

[00790] LCMS (ESI)  $m/z$ : 528,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Exemplo 213

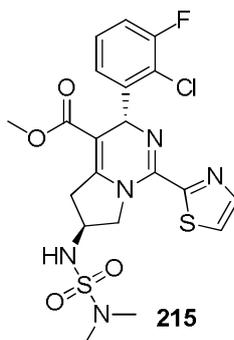
[00791] dados de RMN do Exemplo **213**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,03-7,12 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,80 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,29 (sxt,  $J=7,0$  Hz, 1H), 3,70 (dd,  $J=7,2, 17,8$  Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 3H), 1,43 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H)

[00792] LCMS (ESI)  $m/z$ : 499,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 214**

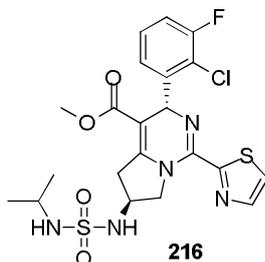
[00793] dados de RMN do Exemplo **214**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84 (d,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H), 6,97-7,08 (m, 1 H), 6,84-6,95 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,57-4,65 (m, 1 H), 4,46-4,54 (m, 1 H), 4,44 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 4,33 (t,  $J=6,0$  Hz, 1 H), 4,13-4,24 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,54 (dd,  $J=18,0, 7,2$  Hz, 1 H), 3,16 (dd,  $J=18,0, 6,8$  Hz, 1 H), 3,06 (q,  $J=6,8$  Hz, 2 H), 1,53 (d,  $J=7,6$  Hz, 2 H), 1,31-1,42 (m, 2 H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H).

[00794] LCMS (ESI)  $m/z$ : 544,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 215**

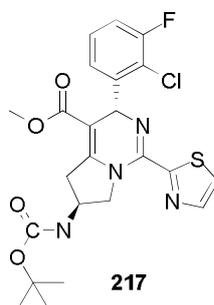
[00795] dados de RMN do Exemplo **215**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,59 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 2H), 4,19 (qd,  $J=6,8, 13,6$  Hz, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17 (dd,  $J=6,6, 18,0$  Hz, 1H), 2,83 (s, 6H).

[00796] LCMS (ESI)  $m/z$ : 514,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 216**

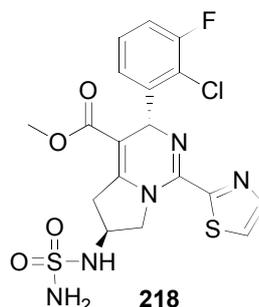
[00797] dados de RMN do Exemplo **216**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,24-7,40 (m, 4 H), 6,95 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 4,50 (dd,  $J=11,2$ , 6,8 Hz, 1 H), 4,19 (dd,  $J=11,2$ , 6,4 Hz, 1 H), 4,02 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,48 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 3,28-3,33 (m, 1 H), 3,09 (dd,  $J=17,8$ , 6,8 Hz, 1 H), 1,13 (t,  $J=5,6$  Hz, 6 H).

[00798] LCMS (ESI)  $m/z$ : 528,2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 217**

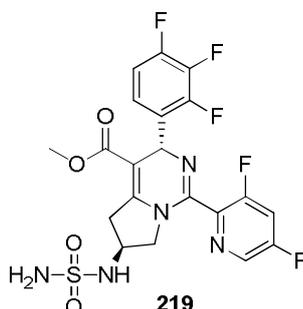
[00799] dados de RMN do Exemplo **217**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,87 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,46 (d,  $J=3,0$  Hz, 1 H), 7,22 (dd,  $J=7,8$ , 5,2 Hz, 1 H), 7,03-7,14 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,24 (br. s., 1 H), 4,50 (d,  $J=7,0$  Hz, 1 H), 4,02 (dd,  $J=17,8$ , 9,8 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,13 (dd,  $J=17,8$ , 7,2 Hz, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

[00800] LCMS (ESI)  $m/z$ : 507,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Exemplo 218**

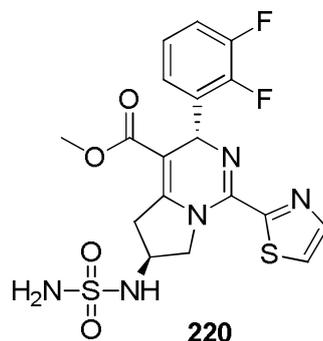
[00801] dados de RMN do Exemplo **218**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 7,89 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,19-7,37 (m, 2H),  
 7,13 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,53 (dd,  $J=6,8, 11,2$  Hz, 1H), 4,33  
 (dd,  $J=6,4, 11,4$  Hz, 1H), 4,11-4,28 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J=7,4, 17,8$  Hz,  
 1H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (dd,  $J=7,0, 17,8$  Hz, 1H).

[00802] LCMS (ESI)  $m/z$ : 486,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 219**

[00803] dados de RMN do Exemplo **219**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 8,35 (s, 1 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,03-7,13 (m, 1 H), 6,88-6,98 (m, 1  
 H), 6,01 (s, 1 H), 5,46 (br. s., 1 H), 5,01 (br. s., 2 H), 4,19 (br. s., 1 H),  
 3,87 (dd,  $J=10,8, 5,6$  Hz, 1 H), 3,57-3,72 (m, 4 H), 3,49 (dd,  $J=18,0, 7,2$   
 Hz, 1 H), 3,22-3,36 (m, 1 H).

[00804] LCMS (ESI)  $m/z$ : 518,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 220**

[00805] dados de RMN do Exemplo **220**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J=3,02$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J=2,76$  Hz, 1 H), 6,93-7,17 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 5,37 (d,  $J=6,78$  Hz, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,64 (dd,  $J=11,68, 5,66$  Hz, 1 H), 4,46 (dd,  $J=11,80, 6,27$  Hz, 1 H), 4,24-4,33 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,52-3,60 (m, 1 H), 3,23 (dd,  $J=18,08, 6,28$  Hz, 1 H).

[00806] LCMS (ESI)  $m/z$ : 470,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Exemplo 225: Teste de Hibridização de Manchamento por Pontos *in vitro* de HBV**

1. Propósito do teste:

[00807] O teor do DNA de HBV em células HepG2.2.15 foi detectado por teste de hibridização de manchamento por pontos para avaliar uma ação inibidora do composto em HBV com um valor de  $\text{EC}_{50}$  como um indicador.

2. Materiais experimentais:

2.1 Linhagens celulares: Células HepG2.2.15

[00808] Meios de cultura de célula HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330057; 10% de soro, Invitrogen-10099141; 100 unidades/mL de Penicilina e 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Estreptomicina, Invitrogen-15140122; 1% de aminoácido não essencial, Invitrogen-11140076; 2mM de L-GLUTAMINA, Invitrogen-25030081; 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$  de Geneticina, Invitrogen-10131027,

## 2.2 Reagentes:

Tripsina (I Invitrogen-25300062)

DPBS (Hyclone-SH30028.01B)

DMSO (Sigma-D2650-100ML)

Placa de cultura de célula de 96 cavidades (Corning-3599)

Incubador de CO<sub>2</sub> (HERA-CELL-240)

20x SSC (Bio-serve Co. Ltd)

Tris-HCl (Aldirch-154563-1KG)

NaOH (Sinopharm 10019718)

NaCl (Sinopharm 10019308)

Solução de hibridização (Major BioTech Co.Ltd, IMMUNE GOLD-HYB-500)

[00809] Conjunto de Lavagem de DIG e Tampão de Bloqueio (Roche-11585762001)

[00810] Anti-digoxigenin-AP, fragmentos Fab de ovelha (Roche-11093274910)

## 2.3 Materiais e Instrumentos:

[00811] Membrana de Náilon Positivamente Carregada (GE-RPN2250B)

[00812] Instrumento de Membrana de Transferência (Bio-Rad,170-6545)

[00813] Forno de Hibridização (HL-2000 Hybrilinker)

## 3. Métodos e Etapas de Teste:

3.1 Células de HepG2.2.15 ( $4 \times 10^4$  células/cavidade) foram plantadas em uma placa de 96 cavidades, e a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> cultivadas durante à noite.

3.2 No Dia 2, os compostos foram diluídos em totalmente 6 concentrações com um gradiente de diluição de cinco vezes. Os compostos em concentrações diferentes foram adicionados nas cavidades de cultura em duplicata. A concentração final de DMSO nos meios de cultura

foi 1%. 1  $\mu$ M de GLS4 foi usado como 100% de controle de inibição; 1% de DMSO como 0% de controle de inibição.

3.3 No Dia 5, a substituição com os meios de cultura frescos contendo o composto foi realizada.

3.4 No Dia 8 e Dia 9, os meios de cultura nas cavidades de cultura foram removidos, e as células foram colhidas para hibridização de manchamento por pontos.

[00814] O lisado foi adicionado em uma cavidade de cultura, e a incubação a 37°C durante meia hora para desintegrar as células; o sobrenadante foi obtido por centrifugação e transferido em uma nova microplaca; uma solução de desnaturação foi adicionada, depois que a mistura suficiente da amostra desnaturada foi transferida e impressa sobre uma membrana de Náilon, o ácido nucleico foi fixado sobre a membrana por ligação cruzada de UV.

[00815] Pré-hibridização: a membrana foi incubada a 60°C em uma solução de hibridização durante uma hora.

[00816] Hibridização: aquecer da sonda de DNA de HBV rotulado por digoxina desnaturada e incubação a 60°C durante a noite.

[00817] Lavagem da Membrana: realizar a lavagem de alto rigor duas vezes, lavagem de baixo rigor por 3 vezes.

[00818] Bloqueio: incubar a membrana em temperatura ambiente em uma solução de bloqueio durante 30-60 minutos.

[00819] Hibridização: diluir a Solução de Anticorpo com a solução de bloqueio, na qual a membrana foi colocada e incubada em temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

[00820] Desenvolvimento: lavar a membrana em um Tampão de Detecção durante 5 minutos, seguido adicionando-se uma solução em desenvolvimento, pressionando-se e expondo-se.

[00821] As fotos foram salvas em formato *tiff*, e um valor cinza do ponto foi quantificado com o software quantity one.

### 3.5 Análise de Dados:

3.5.1 A porcentagem de inibição foi calculada: % de Inib. =  $[1 - (\text{valor cinza de ponto de amostra} - 1 \mu\text{M de valor cinza de ponto de GLS4 1}) / (\text{valor cinza de ponto de controle de DMSO} - 1 \mu\text{M de valor cinza de ponto de GLS4 1})] \times 100$ .

3.5.2 Cálculo de EC<sub>50</sub>: a concentração do composto para 50% de inibição de HBV (EC<sub>50</sub>) foi calculada usando-se o Software GraphPad Prism.

## 4. Resultados do Teste

[00822] Os resultados do teste foram mostrados na Tabela 2:

**Tabela 2 Resultados de Teste de EC<sub>50</sub> por Ensaio de Hibridação de Manchamento por Pontos**

<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )	<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )
Exemplo 1	B	Exemplo 84	B
Exemplo 2	D	Exemplo 85	B
Exemplo 3	B	Exemplo 86	C
Exemplo 4	B	Exemplo 87	C
Exemplo 5	B	Exemplo 88	C
Exemplo 6	A	Exemplo 89	D
Exemplo 7	B	Exemplo 90	B
Exemplo 8	B	Exemplo 91	B
Exemplo 9	B	Exemplo 92	A
Exemplo 10	D	Exemplo 93	B
Exemplo 11	D	Exemplo 94	D
Exemplo 12	B	Exemplo 95	B
Exemplo 13	B	Exemplo 96	D
Exemplo 14	C	Exemplo 97	D
Exemplo 15	B	Exemplo 98	D
Exemplo 16	D	Exemplo 99	D
Exemplo 17	D	Exemplo 100	D
Exemplo 18	D	Exemplo 101	C
Exemplo 19	D	Exemplo 102	C
Exemplo 20	D	Exemplo 103	B

<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )	<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )
Exemplo 21	D	Exemplo 104	D
Exemplo 22	D	Exemplo 105	C
Exemplo 23	D	Exemplo 106	D
Exemplo 24	C	Exemplo 107	B
Exemplo 25	D	Exemplo 108	D
Exemplo 26	C	Exemplo 109	D
Exemplo 27	B	Exemplo 110	D
Exemplo 28	B	Exemplo 111	D
Exemplo 29	B	Exemplo 112	D
Exemplo 30	B	Exemplo 113	B
Exemplo 31	B	Exemplo 114	B
Exemplo 32	D	Exemplo 115	B
Exemplo 33	D	Exemplo 116	A
Exemplo 34	B	Exemplo 117	A
Exemplo 35	D	Exemplo 118	B
Exemplo 36	C	Exemplo 119	A
Exemplo 37	D	Exemplo 120	A
Exemplo 38	A	Exemplo 121	A
Exemplo 39	A	Exemplo 122	D
Exemplo 40	D	Exemplo 123	A
Exemplo 41	D	Exemplo 124	A
Exemplo 42	A	Exemplo 125	A
Exemplo 43	B	Exemplo 126	A
Exemplo 44	A	Exemplo 127	A
Exemplo 45	A	Exemplo 128	A
Exemplo 46	B	Exemplo 129	A
Exemplo 47	A	Exemplo 130	A
Exemplo 48	B	Exemplo 131	D
Exemplo 49	B	Exemplo 132	A
Exemplo 50	D	Exemplo 133	B
Exemplo 51	B	Exemplo 134	D
Exemplo 52	C	Exemplo 135	C
Exemplo 53	A	Exemplo 136	C
Exemplo 54	A	Exemplo 137	D
Exemplo 55	A	Exemplo 138	A

<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )	<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )
Exemplo 56	A	Exemplo 139	D
Exemplo 57	A	Exemplo 140	C
Exemplo 58	A	Exemplo 141	C
Exemplo 59	A	Exemplo 142	B
Exemplo 60	A	Exemplo 143	B
Exemplo 61	A	Exemplo 144	A
Exemplo 62	A	Exemplo 145	C
Exemplo 63	B	Exemplo 146	D
Exemplo 64	B	Exemplo 147	D
Exemplo 65	B	Exemplo 148	B
Exemplo 66	B	Exemplo 149	A
Exemplo 67	B	Exemplo 150	B
Exemplo 68	D	Exemplo 151	A
Exemplo 69	B	Exemplo 152	B
Exemplo 70	B	Exemplo 153	A
Exemplo 71	B	Exemplo 154	B
Exemplo 72	C	Exemplo 155	A
Exemplo 73	D	Exemplo 156	A
Exemplo 74	D	Exemplo 157	A
Exemplo 75	D	Exemplo 158	A
Exemplo 76	D	Exemplo 159	A
Exemplo 77	D	Exemplo 160	A
Exemplo 78	D	Exemplo 161	A
Exemplo 79	D	Exemplo 162	B
Exemplo 80	D	Exemplo 163	A
Exemplo 81	D	Exemplo 164	D
Exemplo 82	B	Exemplo 165	A
Exemplo 83	D		

Definição da Bioatividade: A: EC<sub>50</sub> ≤100 nM; B: 100 nM < EC<sub>50</sub> ≤500 nM; C: 500 nM < EC<sub>50</sub> ≤1000 nM; D: 1000 nM < EC<sub>50</sub> ≤ 5000 nM;

Conclusão: o composto da invenção mostrou uma ação significativamente inibidora no DNA de HBV.

**Exemplo 226: Teste de qPCR Quantitativo de Ensaio *in vitro* de HBV**

Propósito do teste:

[00823] O teor de DNA de HBV em células HepG2.2.15 foi detectado por teste de qPCR quantitativo em tempo real para avaliar uma ação inibidora do composto em HBV com um valor de  $EC_{50}$  do composto como um indicador.

2 Materiais experimentais:

2.1 Linhagens celulares: Células HepG2.2.15

[00824] Meios de cultura de célula HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330057; 10% de soro, Invitrogen-10099141; 100 unidades/ml de Penicilina e 10 µg/ml de Estreptomicina, Invitrogen-15140122; 1% de aminoácido não essencial, Invitrogen-11140076; 2mM de L-GLUTAMINA, Invitrogen-25030081; 300 µg/ml de Geneticina, Invitrogen-10131027,

2.2 Reagentes:

tripsina (Invitrogen-25300062)

DPBS (Hyclone-SH30028.01B)

DMSO (Sigma-D2650-100ML)

Kit de Purificação de DNA de Alta Produtividade (QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162)

Reagente Fast Start Universal Probe Quantitativo (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

2.3 Materiais e Instrumentos:

Placa de 96 cavidades de cultura de célula (Corning-3599)

Incubadora de CO<sub>2</sub> (HERA-CELL-240)

Membrana de Selagem Ótica (ABI-4311971)

Placa de 96 cavidades de PCR quantitativa (Applied Biosystems-4306737)

Instrumento de PCR Quantitativa Fluorescente (Sistema de PCR em

tempo real Biosystems-7500)

3. Métodos de Etapas de teste:

3.1 Células HepG2.2.15 ( $4 \times 10^4$  células/cavidade) foram plantadas em uma placa de 96 cavidades, e a  $37^\circ\text{C}$ , 5% de  $\text{CO}_2$  cultivadas durante à noite.

3.2 No Dia 2, os compostos foram diluídos em totalmente 8 concentrações com um gradiente de diluição de três vezes. Os compostos em concentrações diferentes foram adicionados nas cavidades de cultura em duplicata. A concentração final de DMSO nos meios de cultura foi 1%. 1  $\mu\text{M}$  de GLS4 foi usado como 100% de controle de inibição; 1% de DMSO como 0% de controle de inibição.

3.3 No Dia 5, a substituição com os meios de cultura frescos contendo o composto foi realizada.

3.4 No Dia 8, os meios de cultura nas cavidades de cultura foram coletados, e o DNA foi extraído com um Kit de Purificação de DNA de Alta Produtividade (Qiagen-51162), Veja Especificação do produto para as etapas específicas.

3.5 Preparação da Mistura de Reação de PCR foi mostrada na Tabela 1:

**Tabela 1** Preparação da Mistura de Reação de PCR

Projeto	Volume Requerido para Preparar 1 cavidade ( $\mu\text{L}$ )	Volume Requerido para Preparar 80 cavidades ( $\mu\text{L}$ )
Reagente <i>Fast Start Universal Probe Quantitativo</i>	12,5	1000
Iniciador A montante (10 $\mu\text{mol}$ )	1	80
Iniciador A jusante (10 $\mu\text{mol}$ )	1	80
Sonda (10 $\mu\text{mol}$ )	0,5	40

Sequência de iniciador a montante: GTGTCTGCGGCGTTTTATCA

Sequência de iniciador a jusante: GACAAACGGGCAACATACCTT

Sequência de sonda: 5'+ FAM +  
CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6 A cada cavidade de uma placa de 96 cavidades de PCR foram adicionados 15 µl de mistura de reação, e em seguida em cada cavidade foram adicionados 10 µl de DNA de amostra ou DNA de HBV padrão.

3.7 As condições de reação de PCR foram: aquecer a 95°C durante 10 minutos; em seguida a 95°C desnaturar durante 15 segundos, e a 60°C estender durante 1 minuto, 40 ciclos no total.

3.8 Análise de dados:

3.8.1 A porcentagem de inibição foi calculada: % de Inib. =  $[1 - (\text{número de cópia de DNA na amostra} - \text{número de cópia de DNA em } 1 \mu\text{M de GLS4}) / (\text{número de cópia de DNA em controle de DMSO} - \text{número de cópia de DNA em } 1 \mu\text{M de GLS4})] \times 100$ .

3.8.2 Cálculo de EC<sub>50</sub>: a concentração do composto para 50% de inibição de HBV (EC<sub>50</sub>) foi calculada usando-se o Software GraphPad Prism.

#### 4. Resultados do Teste

[00825] Os resultados do teste foram mostrados na Tabela 3:

**Tabela 3 Resultados do Teste de EC<sub>50</sub> por Ensaio de qPCR**

<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )	<b>Amostras Testadas</b> (Composto Título)	Concentração para 50% de inibição do valor de HBV (EC <sub>50</sub> )
Exemplo 166	A	Exemplo 196	D
Exemplo 167	A	Exemplo 197	D
Exemplo 168	B	Exemplo 198	A
Exemplo 169	A	Exemplo 199	A
Exemplo 170	A	Exemplo 200	A
Exemplo 171	A	Exemplo 201	A
Exemplo 172	A	Exemplo 202	B
Exemplo 173	A	Exemplo 203	B
Exemplo 174	B	Exemplo 204	A
Exemplo 175	D	Exemplo 205	A
Exemplo 176	D	Exemplo 206	A
Exemplo 177	A	Exemplo 207	A

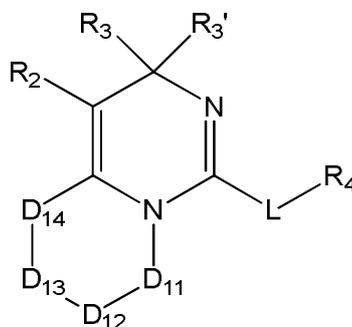
Exemplo 178	B	Exemplo 208	A
Exemplo 179	B	Exemplo 209	A
Exemplo 180	A	Exemplo 210	A
Exemplo 181	A	Exemplo 211	A
Exemplo 182	A	Exemplo 212	B
Exemplo 183	A	Exemplo 213	A
Exemplo 184	B	Exemplo 214	A
Exemplo 185	A	Exemplo 215	A
Exemplo 186	D	Exemplo 216	A
Exemplo 187	A	Exemplo 217	A
Exemplo 188	A	Exemplo 218	A
Exemplo 189	A	Exemplo 219	B
Exemplo 190	B	Exemplo 220	A
Exemplo 191	A		
Exemplo 192	A		
Exemplo 193	A		
Exemplo 194	D		
Exemplo 195	D		

Definição da Bioatividade: A:  $EC_{50} \leq 100$  nM; B:  $100 \text{ nM} < EC_{50} \leq 500$  nM; C:  $500 \text{ nM} < EC_{50} \leq 1000$  nM; D:  $1000 \text{ nM} < EC_{50} \leq 5000$  nM;

Conclusão: o composto da invenção mostrou uma ação significativamente inibidora no DNA de HBV.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,



(I)

em que,

0 a 2 de D<sub>11-14</sub> são separadamente e independentemente selecionados de uma única ligação, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)- or -S(=O)<sub>2</sub>-, e os restantes são selecionados de -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-;

L é selecionado de uma única ligação, -O-, -S-, -NH-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -[C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)]<sub>0-6</sub>;

R<sub>2</sub> é selecionado de ;

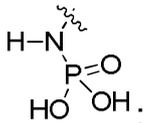
D<sub>21</sub> é selecionado de uma única ligação, -N(R<sub>d4</sub>)-, -O-, -S-; R<sub>d4</sub> é H;

R<sub>3</sub> é selecionado dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 R<sub>001</sub>: fenil, piridil, quinolil, isoquinolil, tiazolil, tienil, oxazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazol, furil, pirrolil, pirrolidinil, 1,3-dioxolanil, 2-pirazolanil, pirazolidinil, imidazolil, 1,2,3-azolil, 1, 2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piperidil, 1,4-dioxanil, morfolinil, piperazinil, piperidil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-tritrianil, 1, 3,5-triazinil, indenil, naftil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzociclopentil, ciclopropil;

R<sub>4</sub> é selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por R<sub>01</sub>: C<sub>1-10</sub> alquila ou heteroalquila, cicloalquila ou

heterocicloalquila de 3 a 6 membros, grupo de anel aromático de 6 a 10 membros ou grupo de anel heteroaromático;

$R_3'$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alquil,  $C_{1-4}$  alquilamino, N, N-di ( $C_{1-4}$  alquil) amino,  $C_{1-4}$  alquilamino- $C_{1-4}$  alquil-, N, N-di ( $C_{1-4}$  alquil) amino- $C_{1-4}$  alquil-,  $C_{1-4}$  alcoxi,  $C_{1-4}$  alcoxi- $C_{1-4}$  alquil-, halo  $C_{1-4}$  alquil- ou dihalo  $C_{1-4}$  alquil-  $R_{d1-3}$  e  $R_{d5-8}$  são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ , CN, -COOH, ou selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por  $R_{01}$ :  $C_{1-4}$  alquila, - $C_{0-4}$  alquilfenila, - $C_{0-4}$  alquil-heterociclila de 3 a 6 membros, heterocicililacil- de 3 a 6 membros, benzenossulfonamido ou

heterobenzenossulfonamido, - $D_{01}$ - $D_{02}$ - $D_{03}$ -H, 

$D_{01}$  é selecionado de uma única ligação, - $C_{1-4}$  alquil-;

$D_{02}$  é selecionado de O, S, NH, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=S)NH-, -S(=O)<sub>2</sub>NH-, -S(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -NHS(=O)<sub>2</sub>NH-, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-, -NHS(=O)NH-, -C(=O)NHS(=O)-, -NHS(=O)<sub>2</sub>O-, -NHS(=O)O-, -C(=N)-, -NH-C(=N)-;

$D_{03}$  é selecionado de uma única ligação, - $C_{1-4}$  alquil-, - $C_{2-4}$  alquenil-, - $C_{3-6}$  cicloalquil-, heterocicloalquil- de 3 a 6 membros, arila de 5 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros;

opcionalmente,  $R_3$  e  $R_3'$  são juntos ligados ao mesmo átomo de carbono ou heteroátomo para formar um anel de 3 a 12 membros que é opcionalmente substituído;

"hetero" representa um heteroátomo ou grupo heteroátomo, selecionado de -C(=O)N( $R_{d3}$ )-, -N( $R_{d4}$ )-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N( $R_{d6}$ )-, -S(=O)N( $R_{d7}$ )-, -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>- ou/e -P(=O)(OR<sub>d8</sub>)<sub>2</sub>;

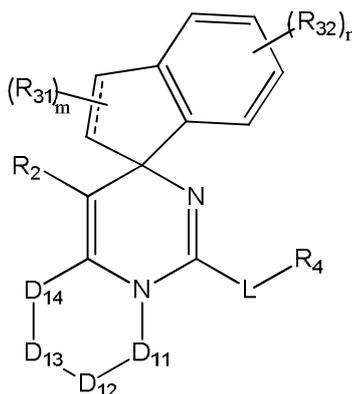
$R_{01}$  é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, SH,  $NH_2$ , CHO, COOH, =NH, =O, =S, ou os seguintes grupos opcionalmente substituídos por  $R_{001}$ :  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{1-10}$  alquilamino, N,N-di( $C_{1-10}$  alquil)

amino, C<sub>1-10</sub> alcóxi, C<sub>1-10</sub> alquilacila, C<sub>1-10</sub> alcoxicarbonila, -C<sub>1-5</sub> alquil-C(=O)O-C<sub>1-5</sub> alquila, C<sub>1-10</sub> alquilsulfonila, C<sub>1-10</sub> alquilsulfinila, cicloalquila de 3 a 10 membros, cicloalquilamino de 3 a 10 membros, heterocicloalquilamino de 3 a 10 membros, cicloalcóxi de 3 a 10 membros, cicloalquilacila de 3 a 10 membros, cicloalcoxicarbonila 3 a 10 membros, cicloalquilsulfonila 3 a 10 membros, cicloalquilsulfinila de 3 a 10 membros

R<sub>01</sub> é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, =NH, =O, =S, trialometila, dialometila, monohalometila, aminometila, hidroximetila, metila, metóxi, formila, metoxicarbonila, metilsulfonila, metilsulfinila;

em qualquer dos casos descritos acima, o número de R<sub>01</sub>, R<sub>01</sub> é separadamente e independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3, e o número de heteroátomo ou grupo heteroátomo é separadamente e independentemente selecionado de 1, 2 ou 3.

2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem uma estrutura mostrada como fórmula ( II ):



( II )

em que, R<sub>31-32</sub> são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I ou C<sub>1-4</sub> alquil;

D<sub>01</sub> é selecionado de uma única ligação, -C<sub>1-4</sub> alquil-;

D<sub>02</sub> é selecionado de O, S, NH, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-,

-C(=O)NH-, -C(=S)NH-, -S(=O)<sub>2</sub>NH-, -S(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-,  
 -NHS(=O)<sub>2</sub>NH-, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-, -NHS(=O)NH-, -C(=O)NHS(=O)-, -  
 NHS(=O)<sub>2</sub>O-, -NHS(=O)O-, -C(=N)-, -NH-C(=N)-;

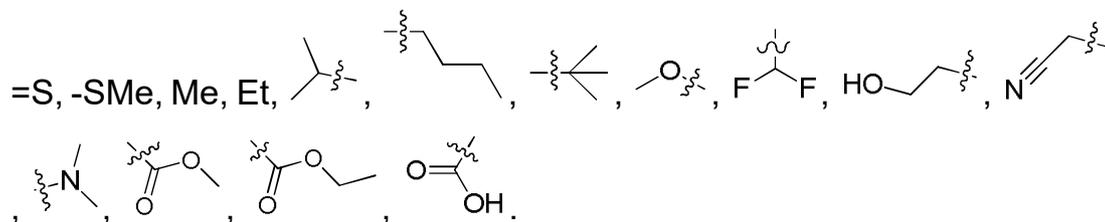
D<sub>03</sub> é selecionado de uma única ligação, -C<sub>1-4</sub> alquil-, -C<sub>2-4</sub> alquenil-, -C<sub>3-6</sub> cicloalquil-, heterocicloalquil- de 3 a 6 membros, arila de 5 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros;

m, n são separadamente e independentemente selecionados de 1 ou 2;

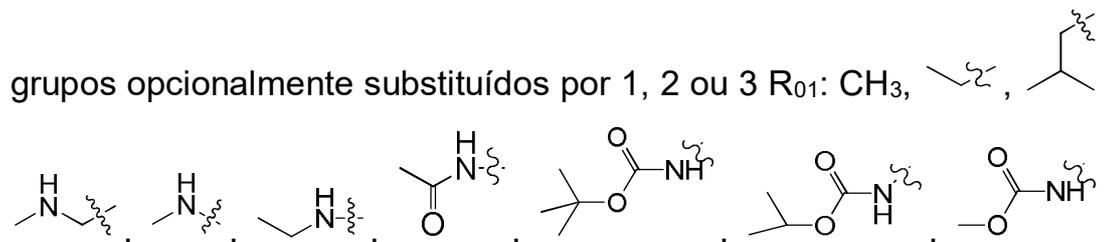
==== representa uma ligação única ou uma ligação dupla;  
 outros parâmetros são como definido na reivindicação 1.

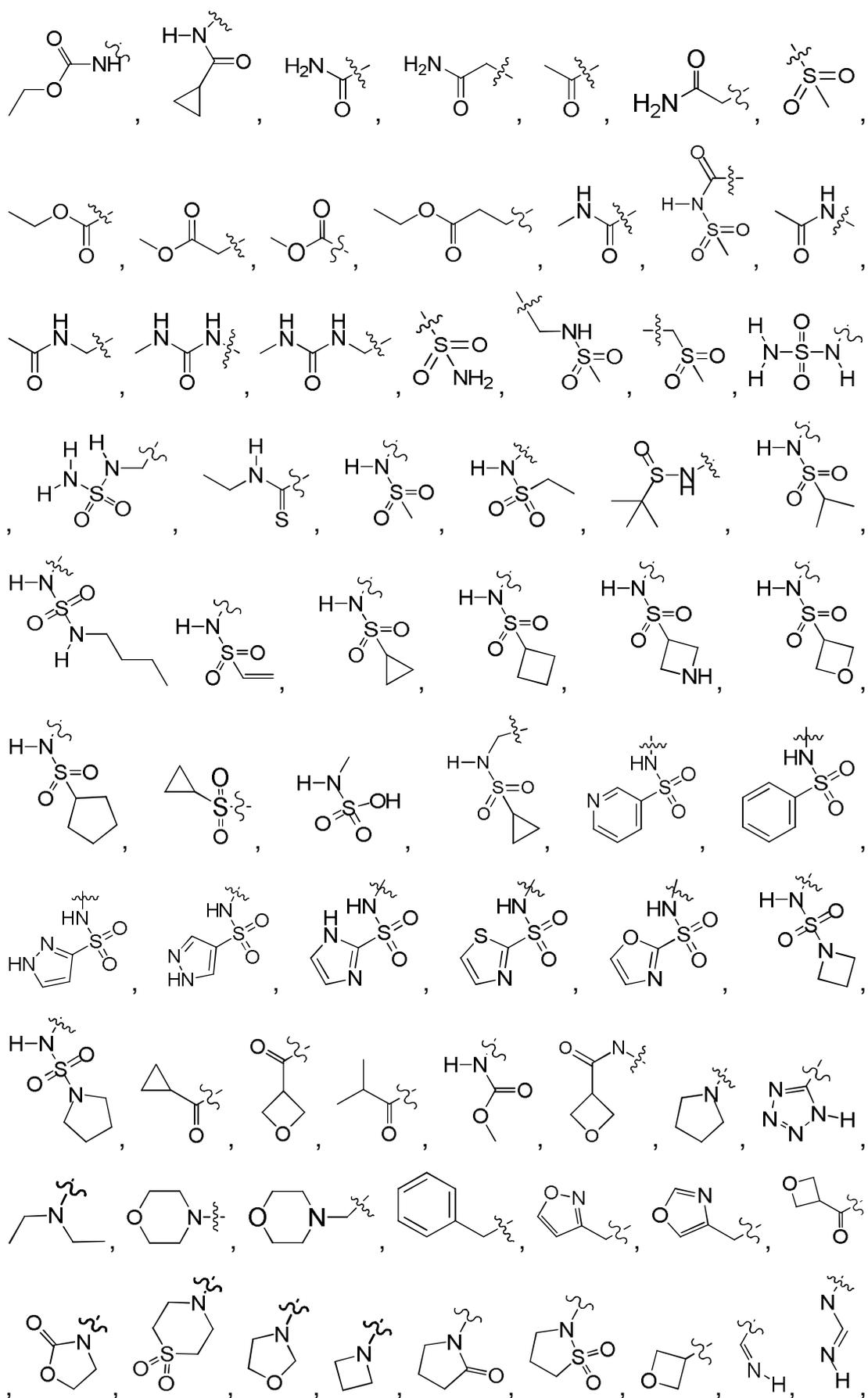
3. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R<sub>01</sub> é selecionado de halogênio, CN, =NH, =O, =S, COOH, ou os seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 R<sub>001</sub>: hidróxi, amino, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>0-4</sub> alquil-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> alquila;

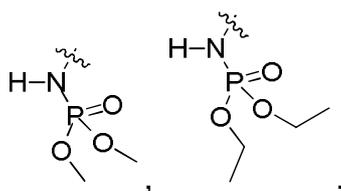
ou, R<sub>01</sub> é selecionado de F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, =NH, =O,



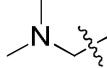
4. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R<sub>d1-3</sub> e R<sub>d5-8</sub> são separadamente e independentemente selecionados de H, F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, -COOH, ou selecionados dos seguintes

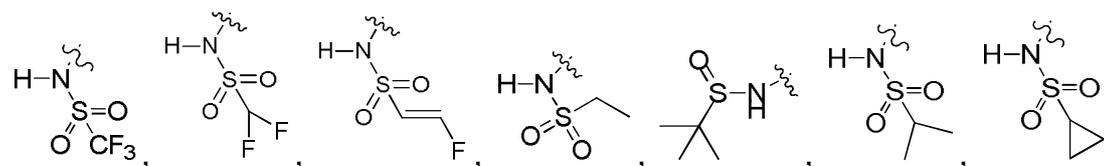
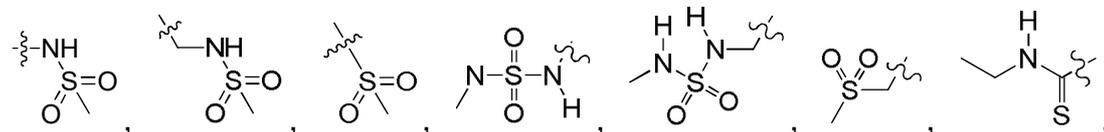
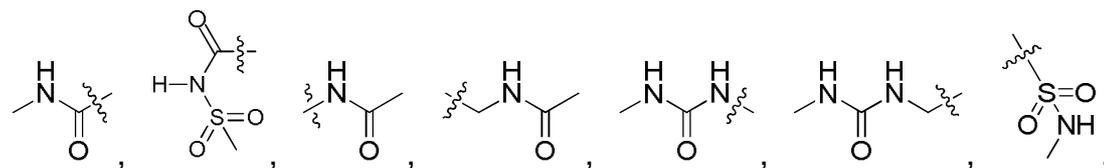
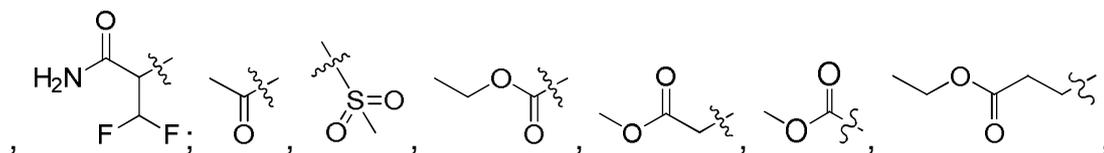
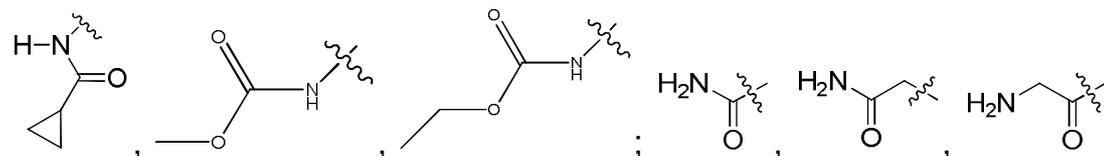
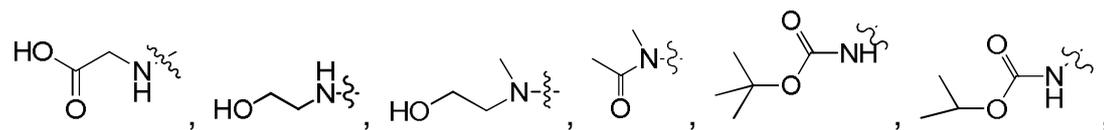
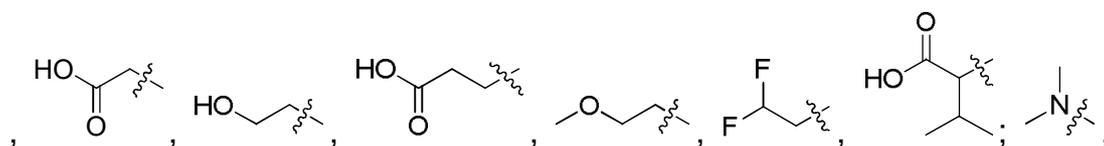


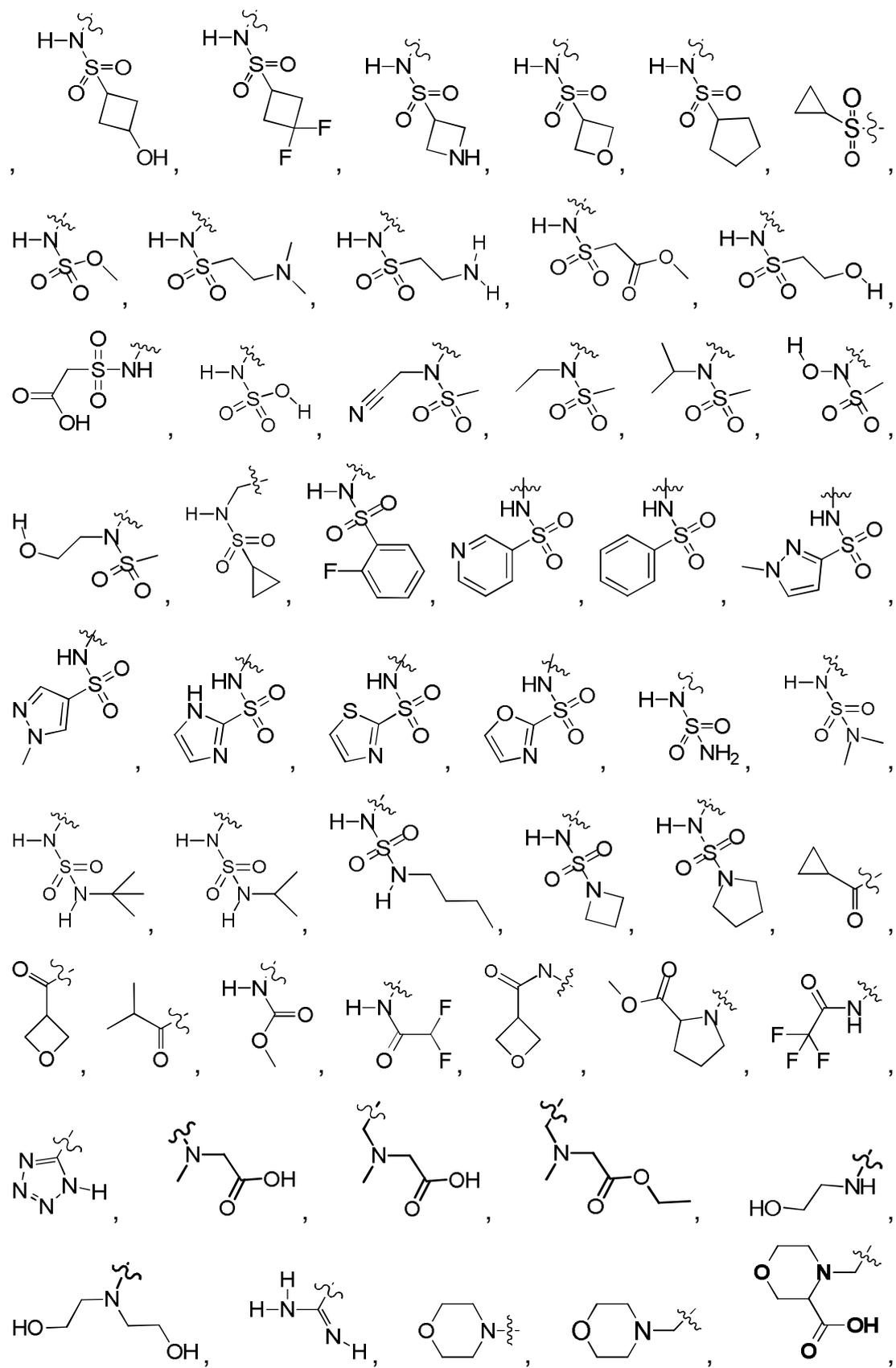


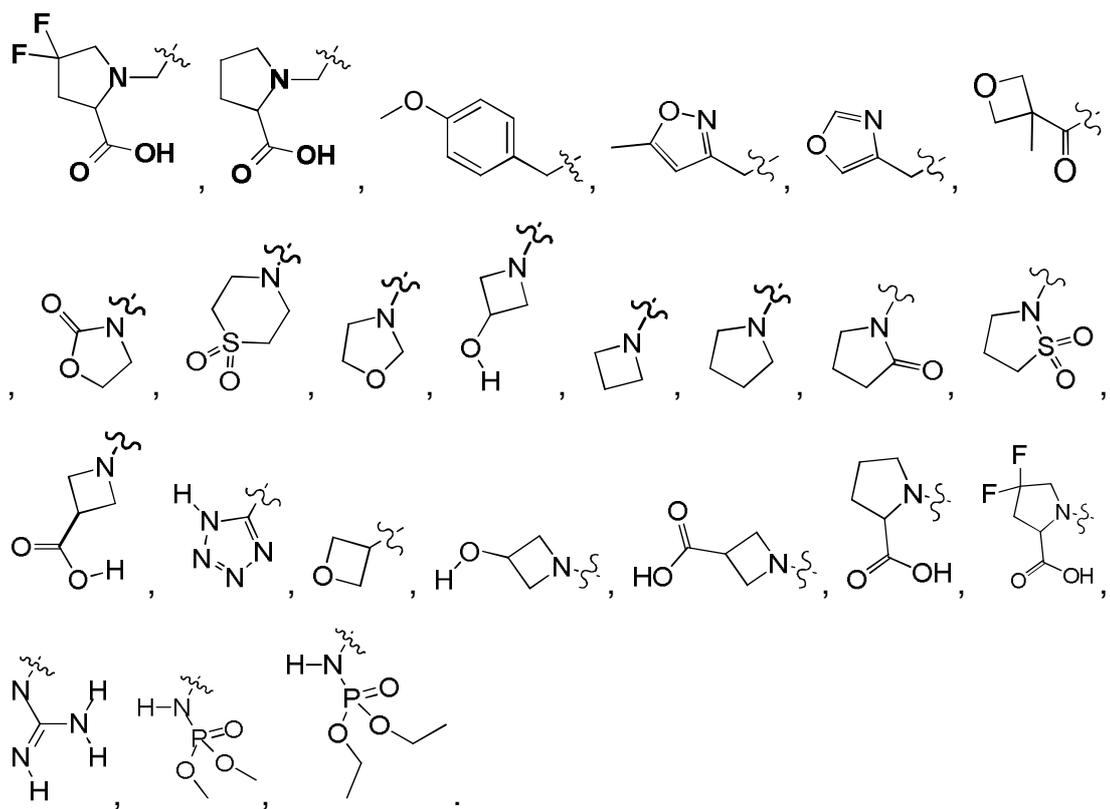


5. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sub>d1-3</sub> e R<sub>d5-8</sub> são separadamente e independentemente selecionados de: H, F,

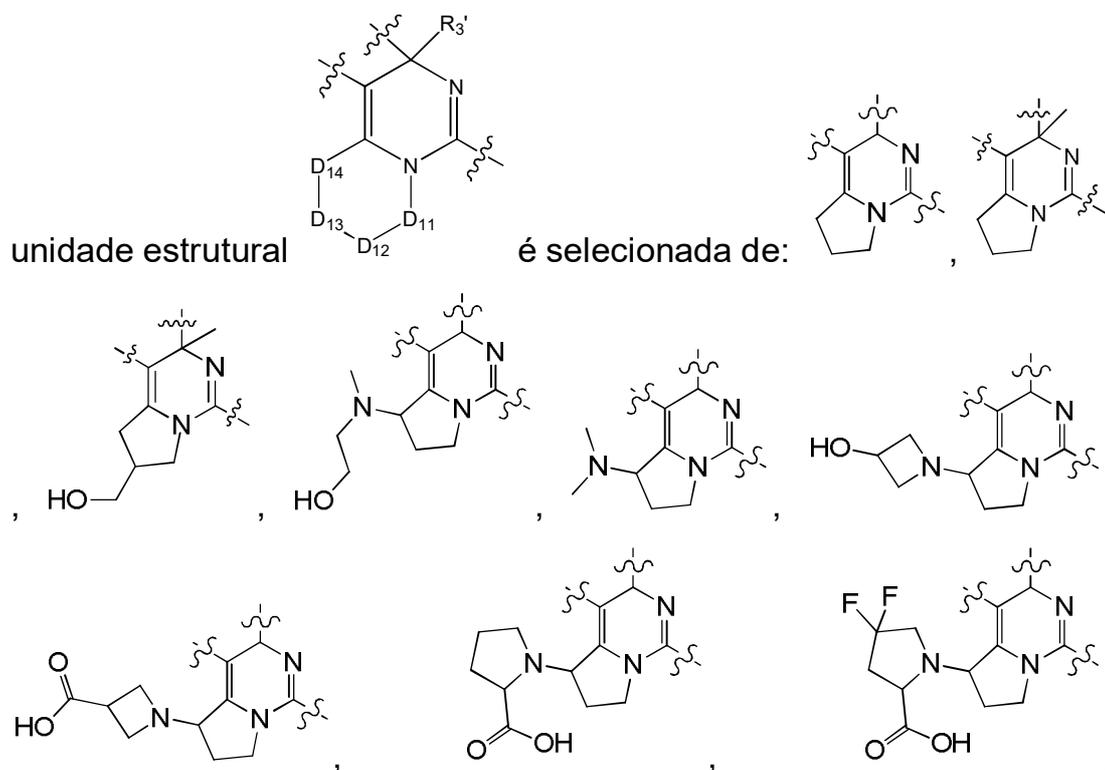
Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, -COOH, CH<sub>3</sub>, , , , 

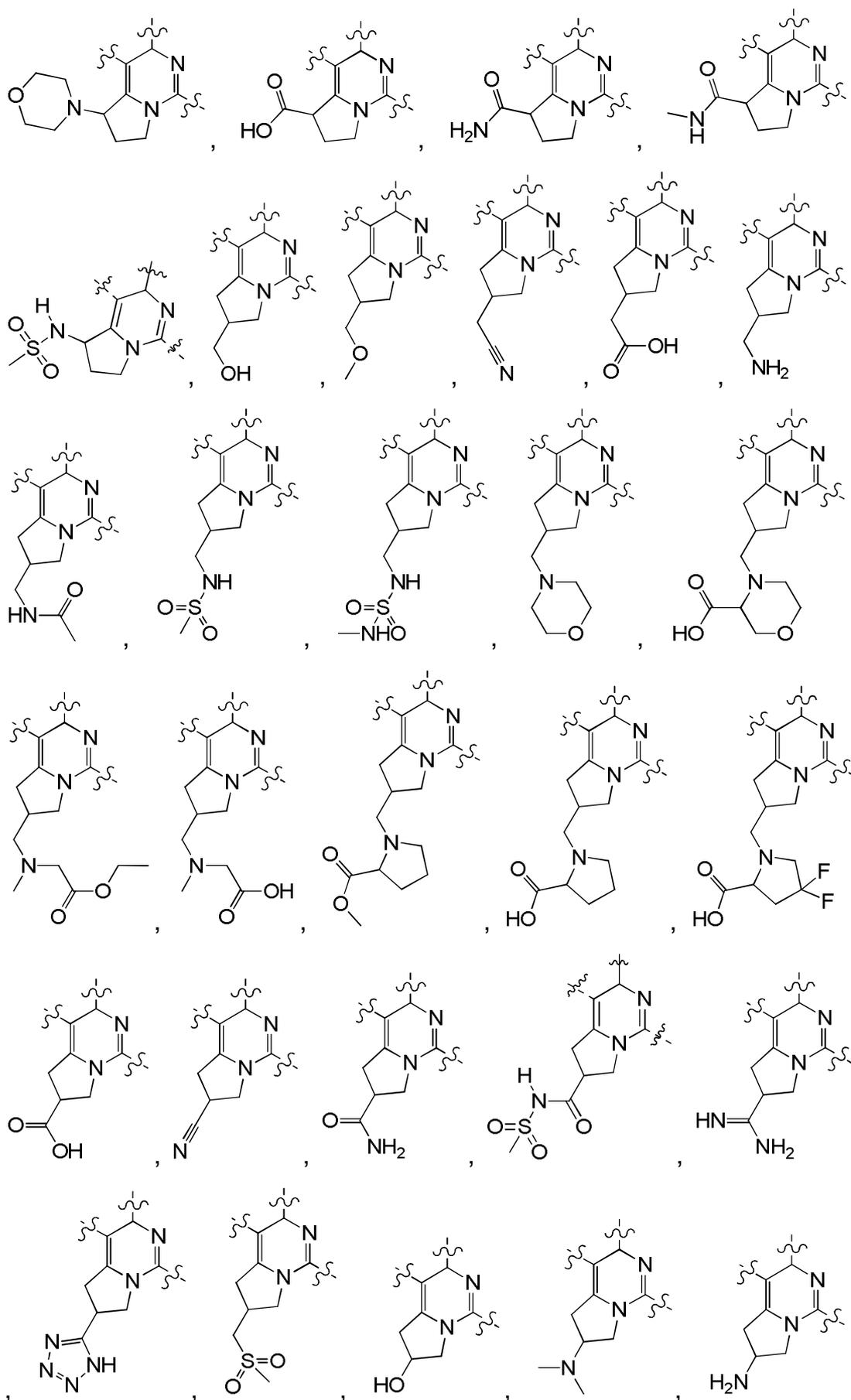


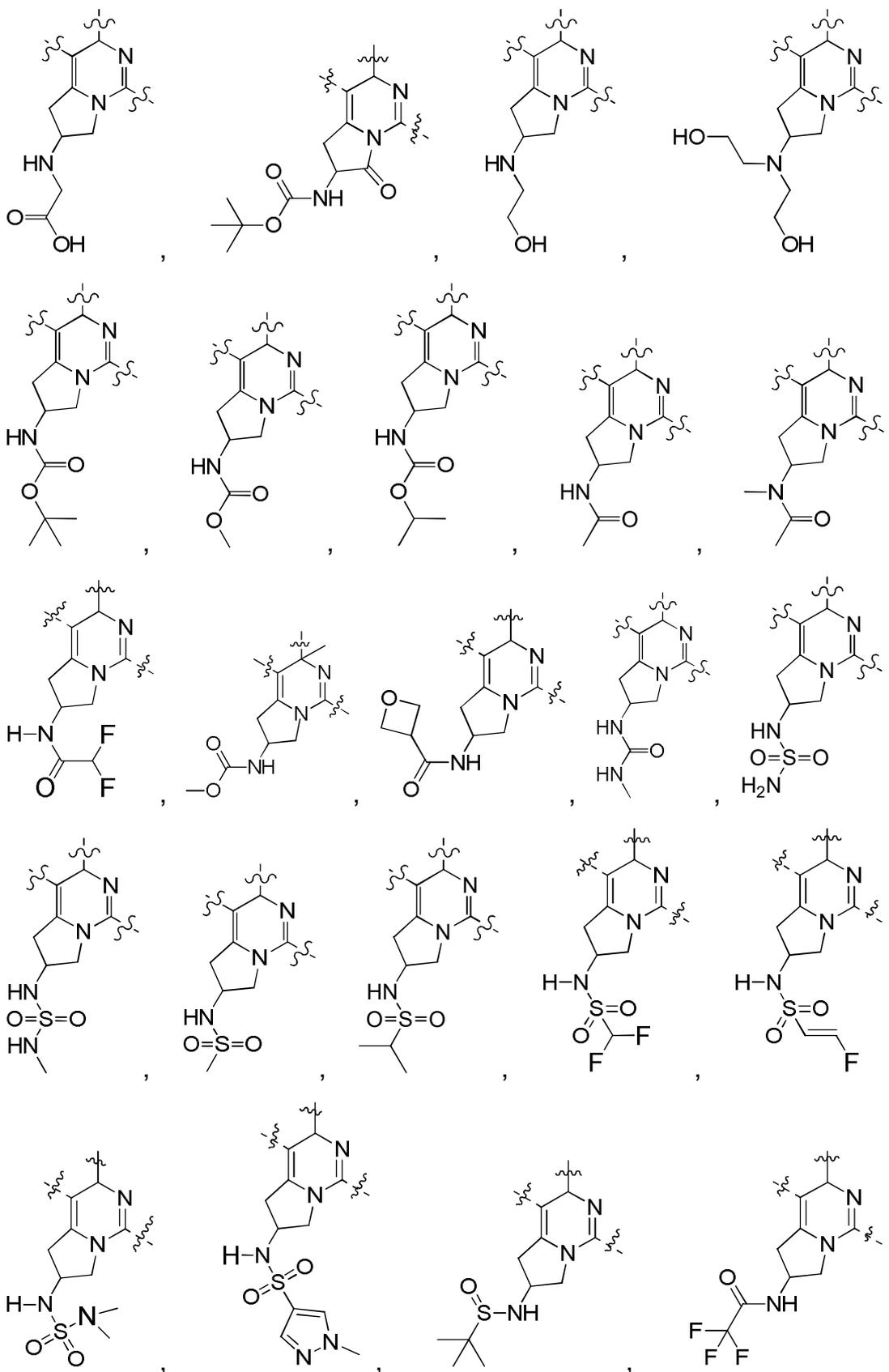


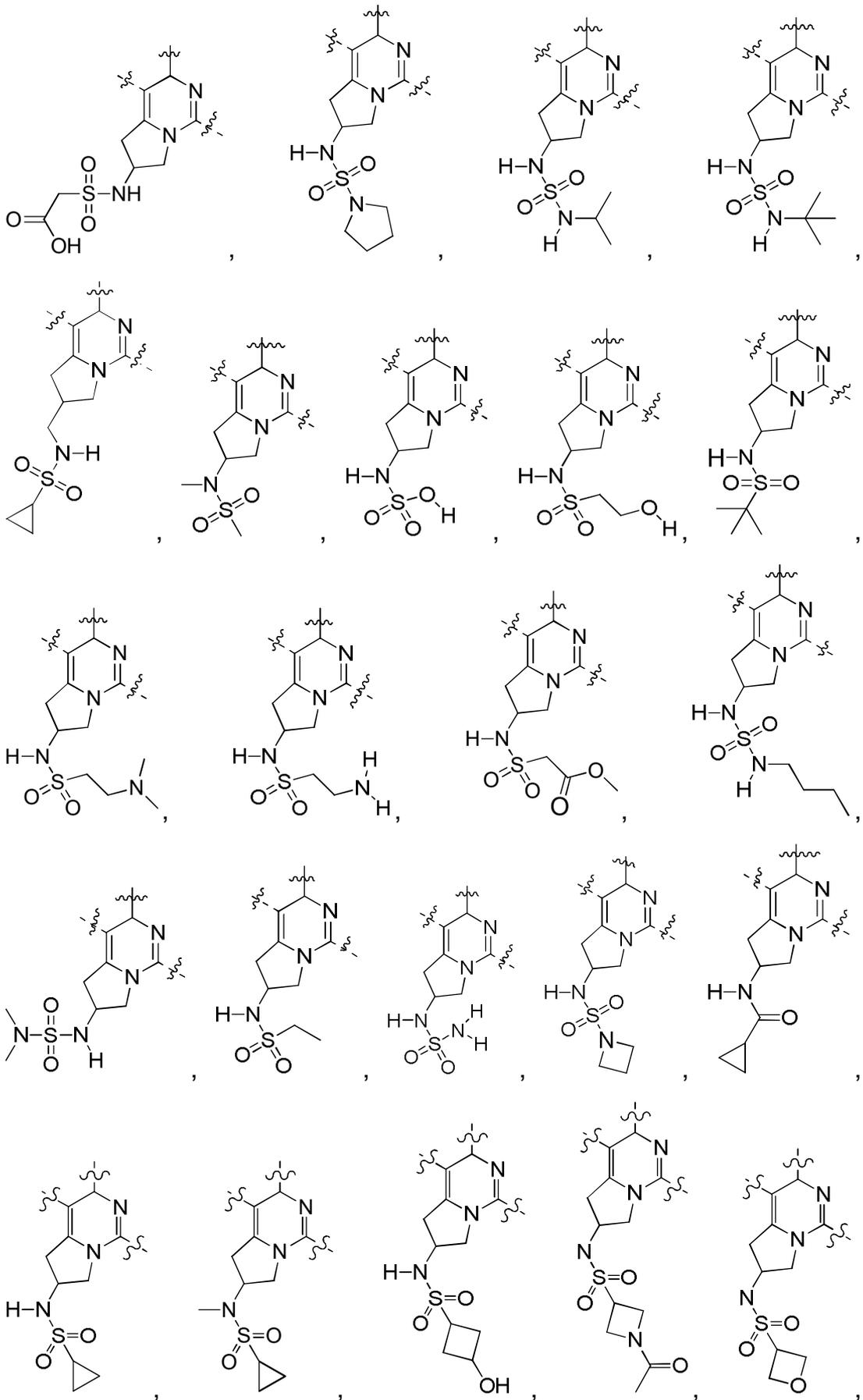


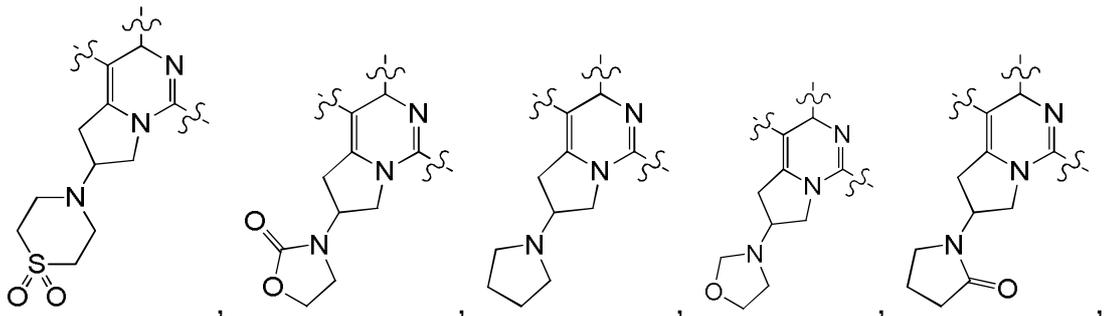
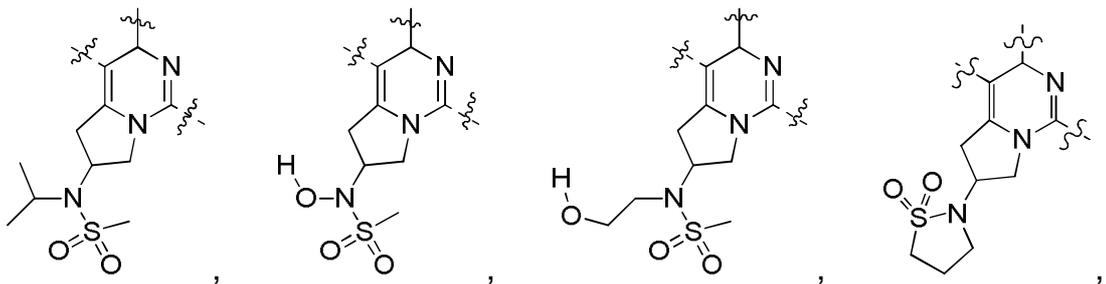
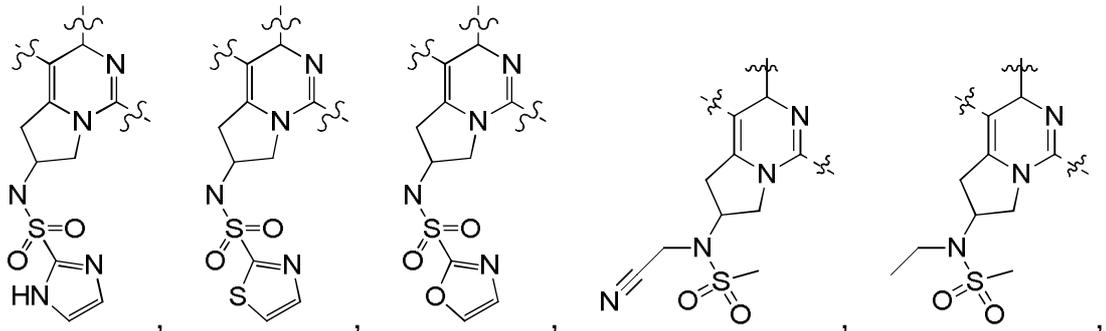
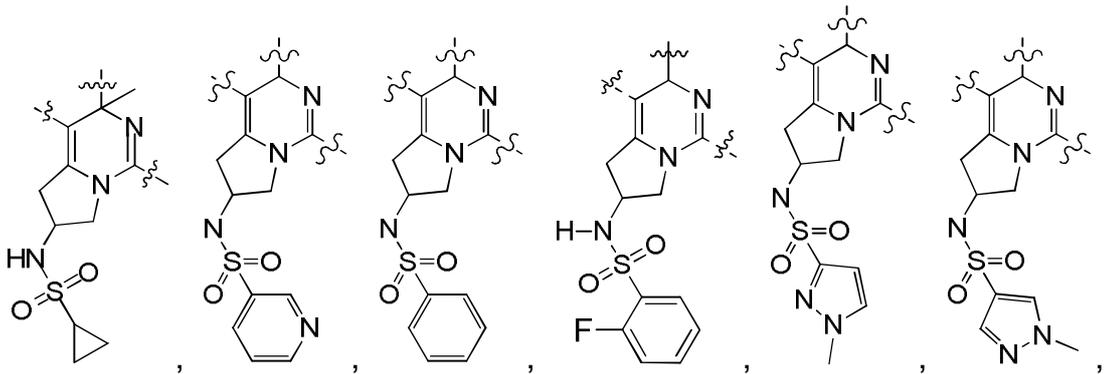
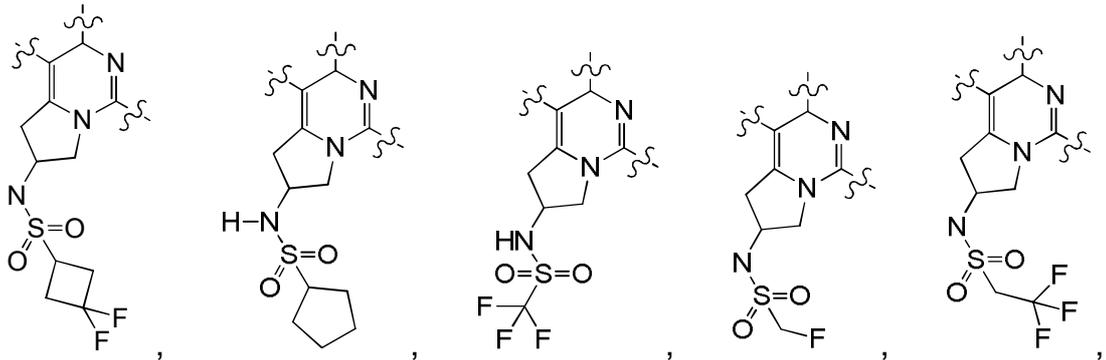
6. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a

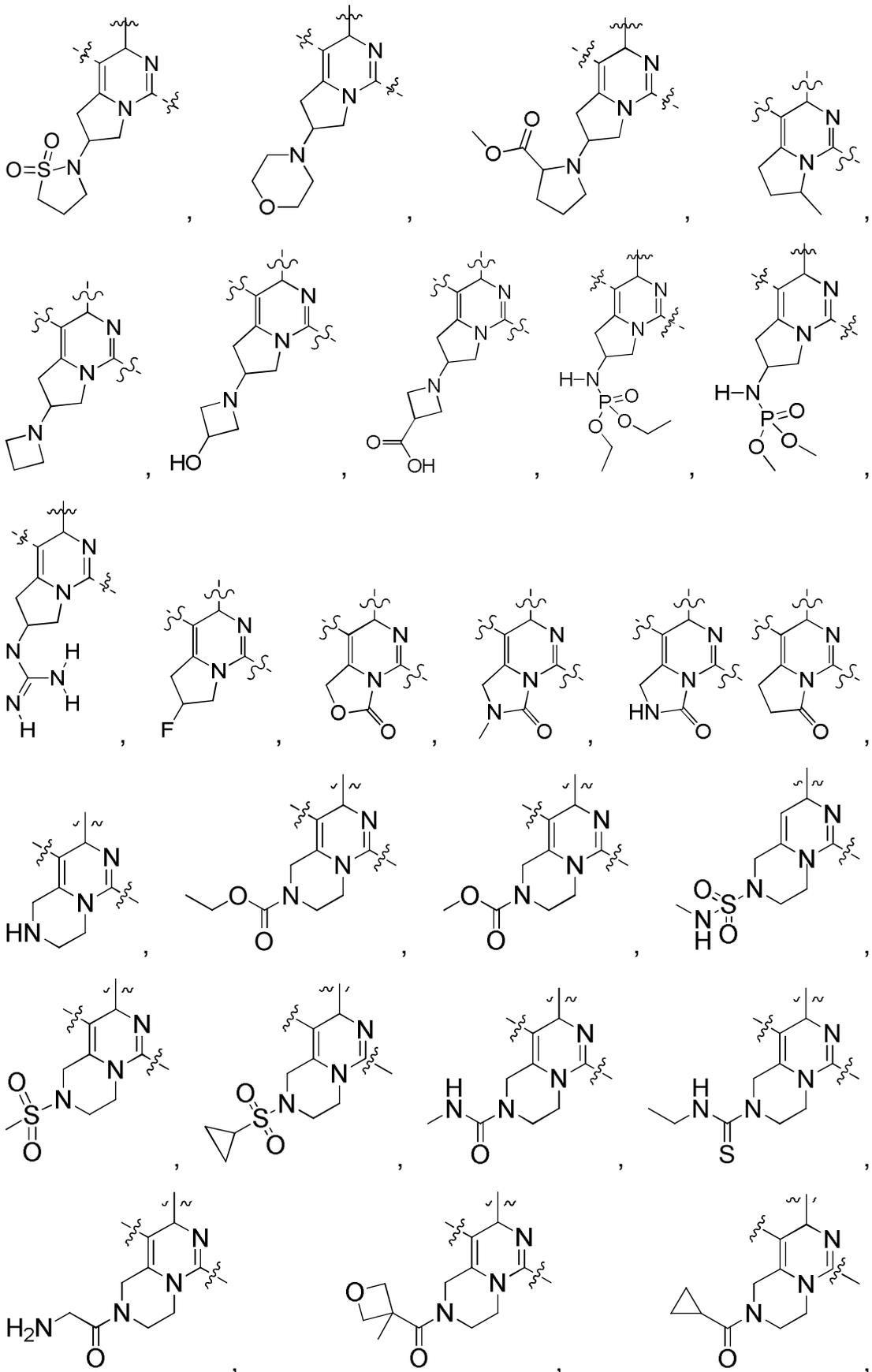


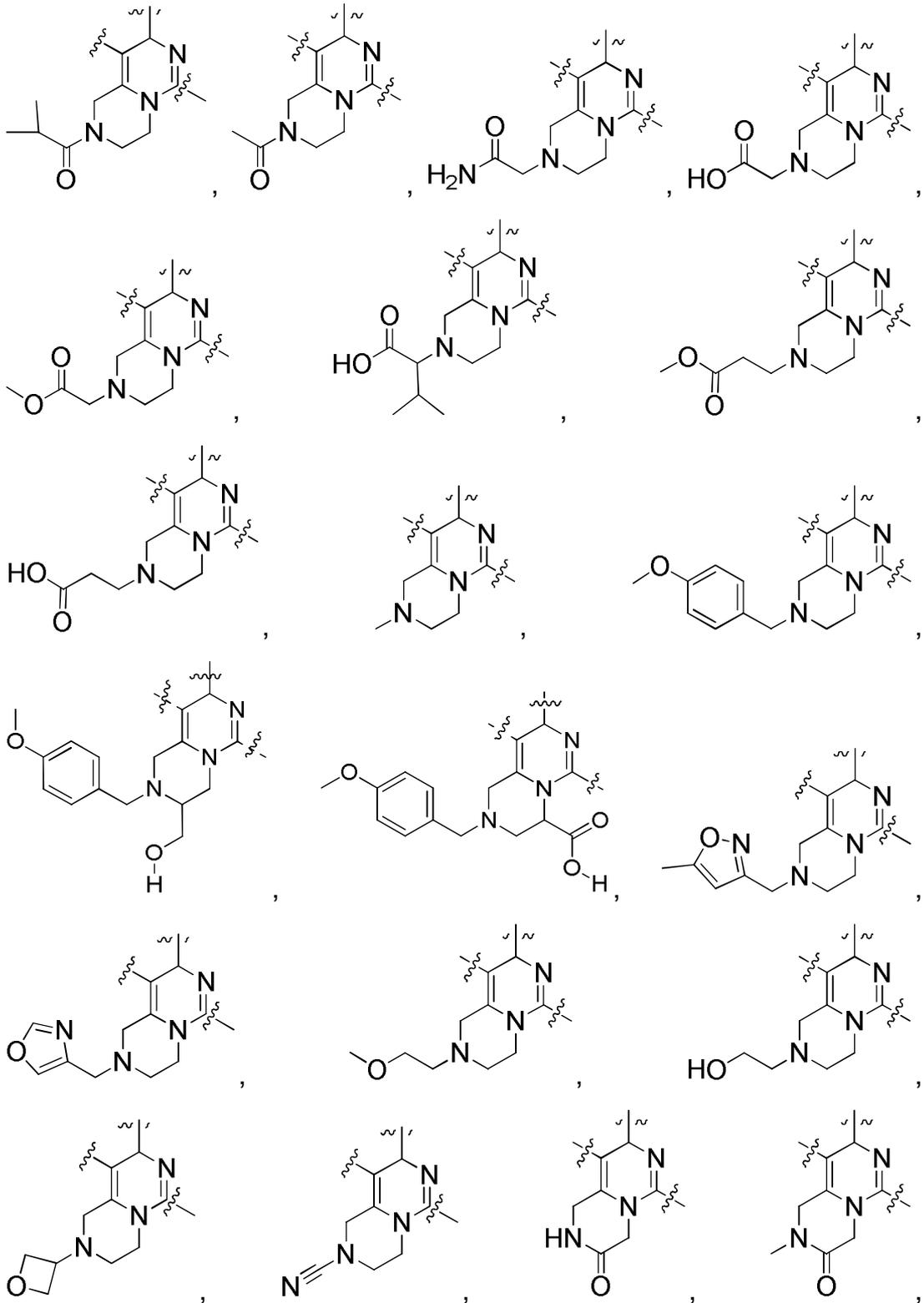


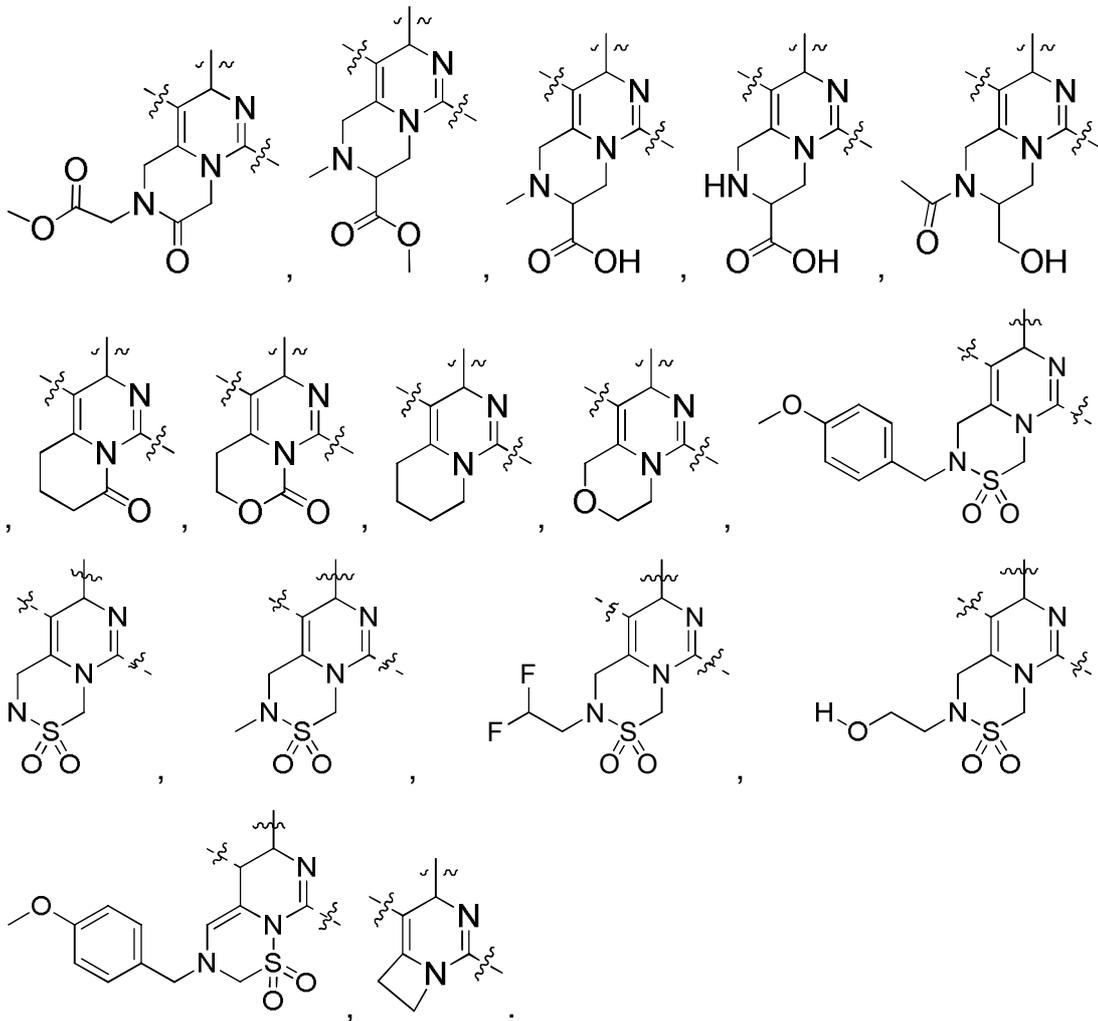




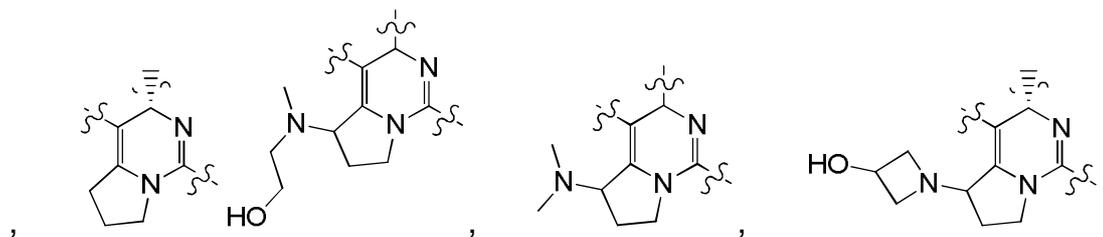
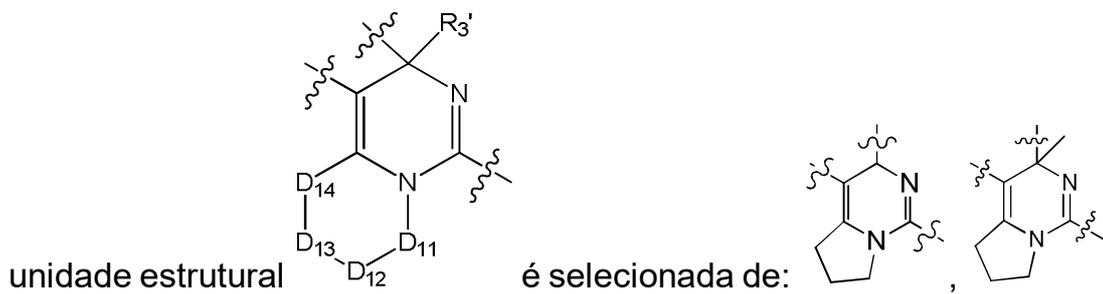


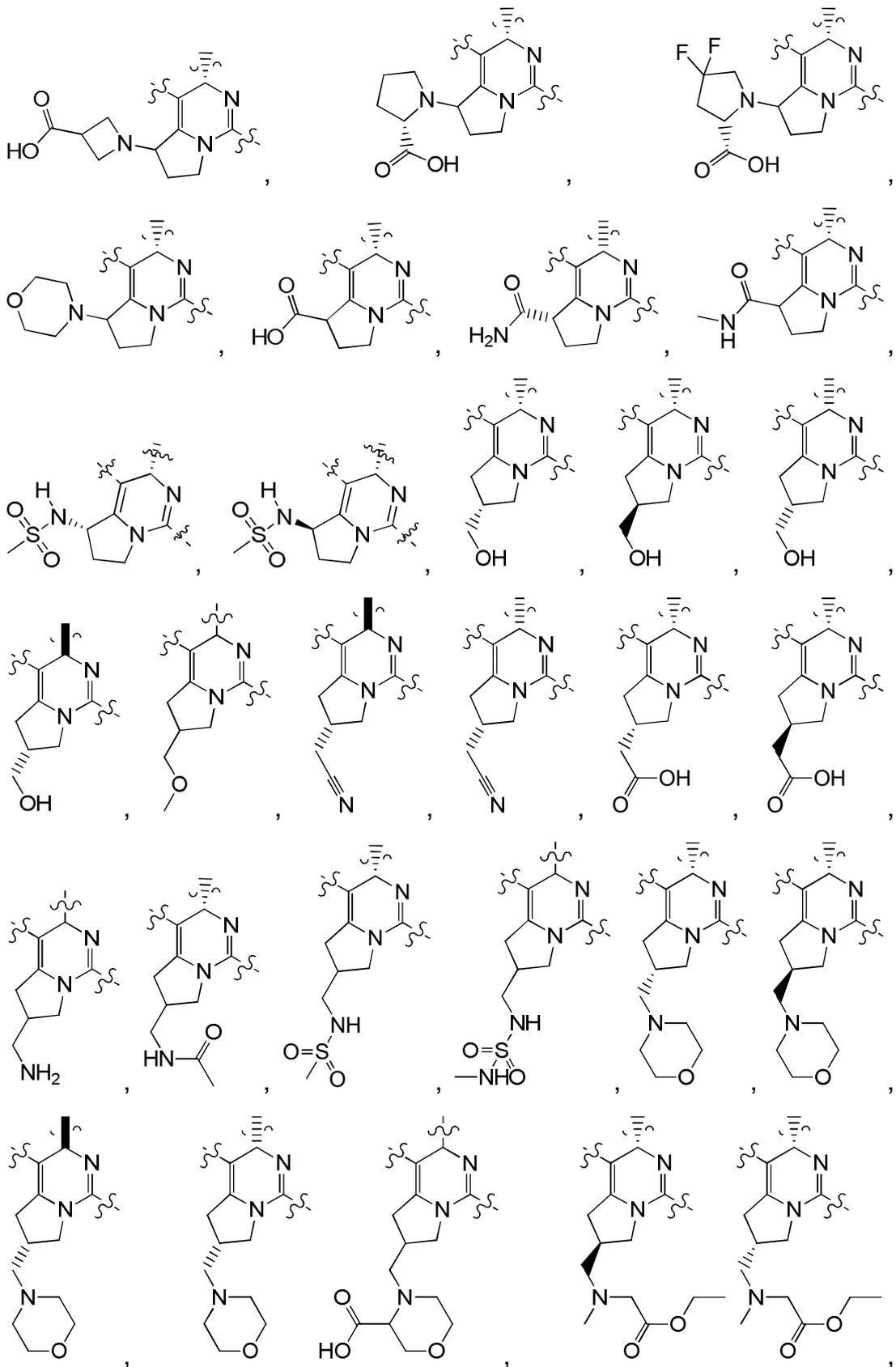


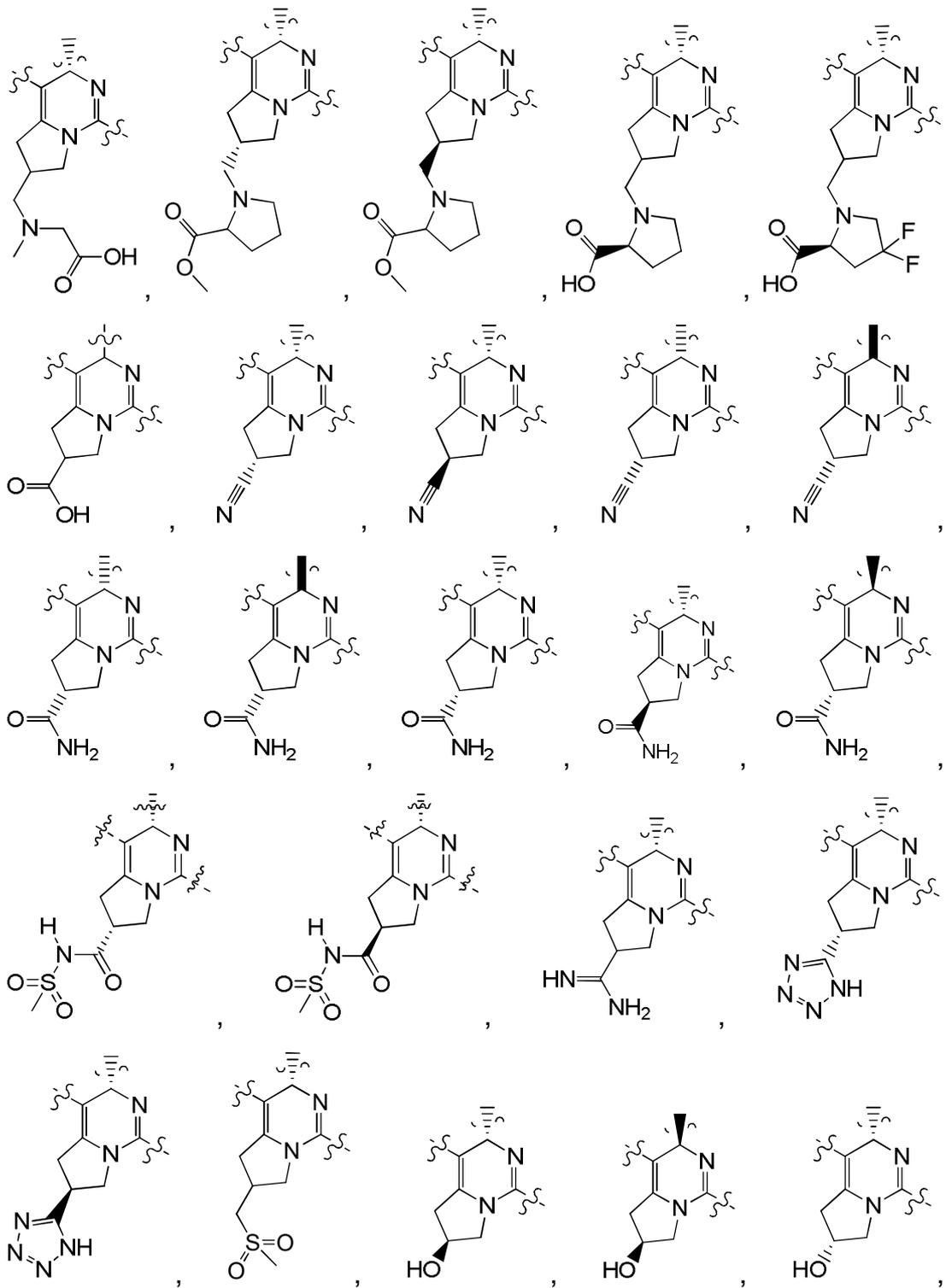


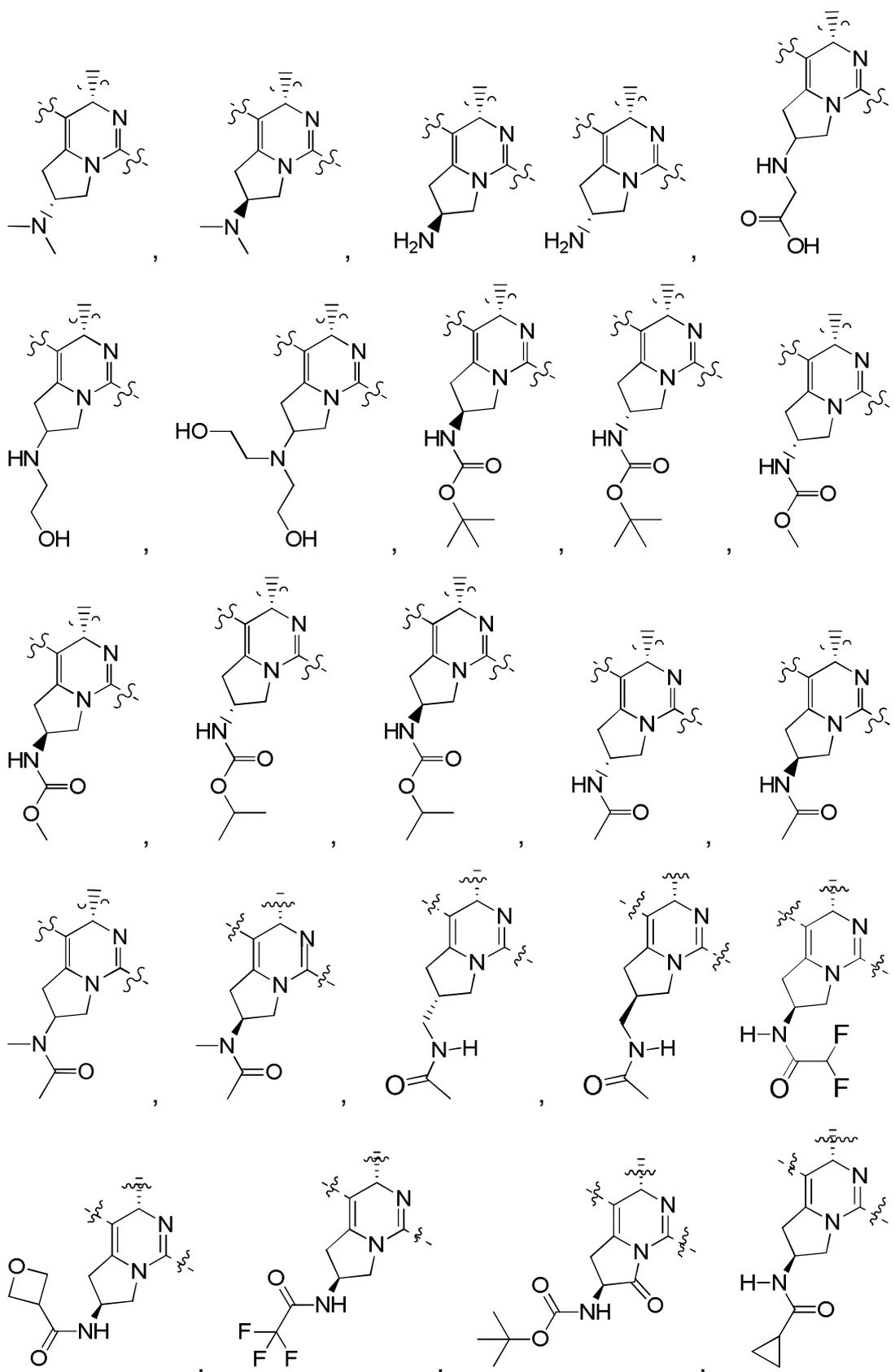


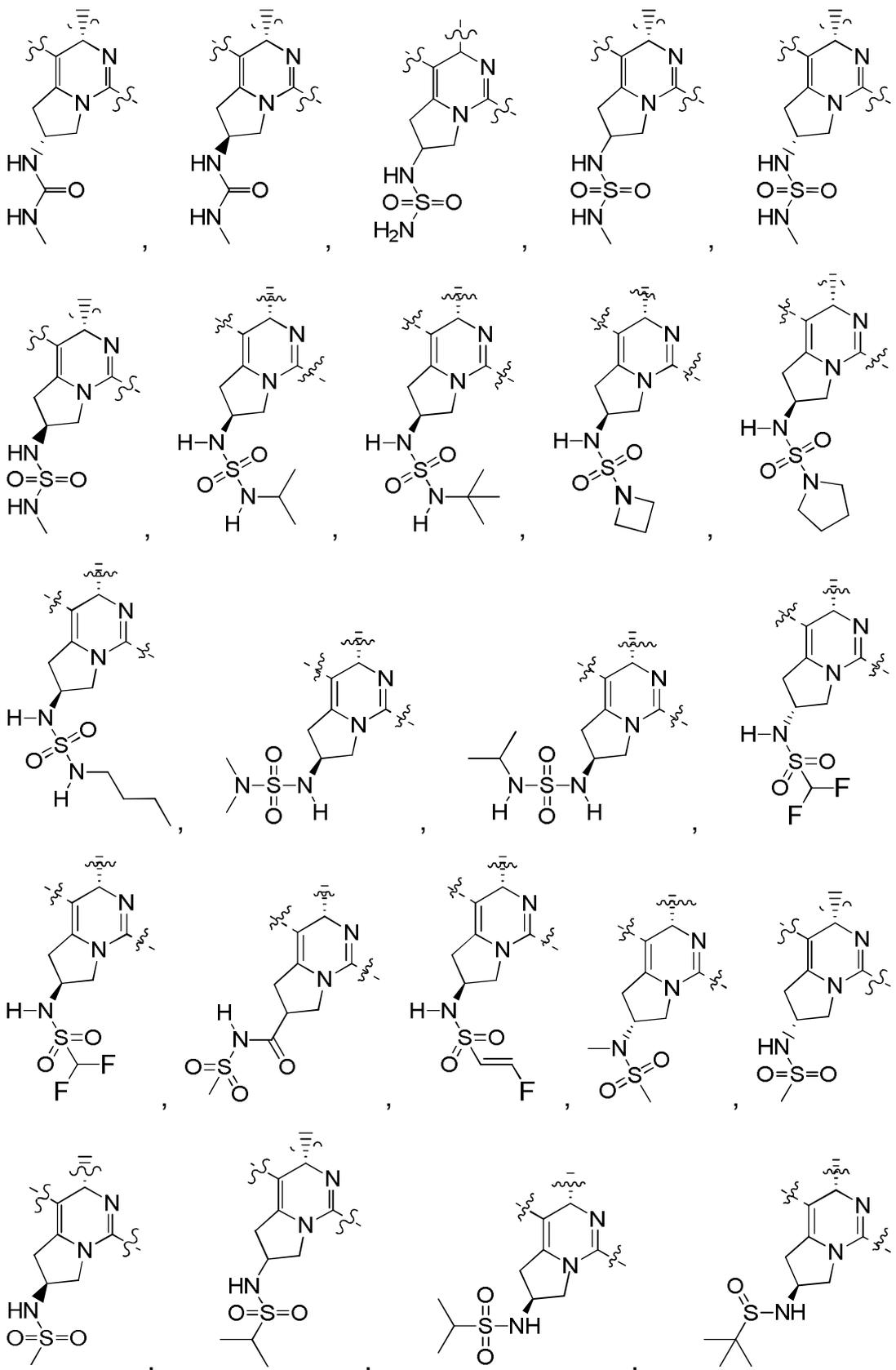
7. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a

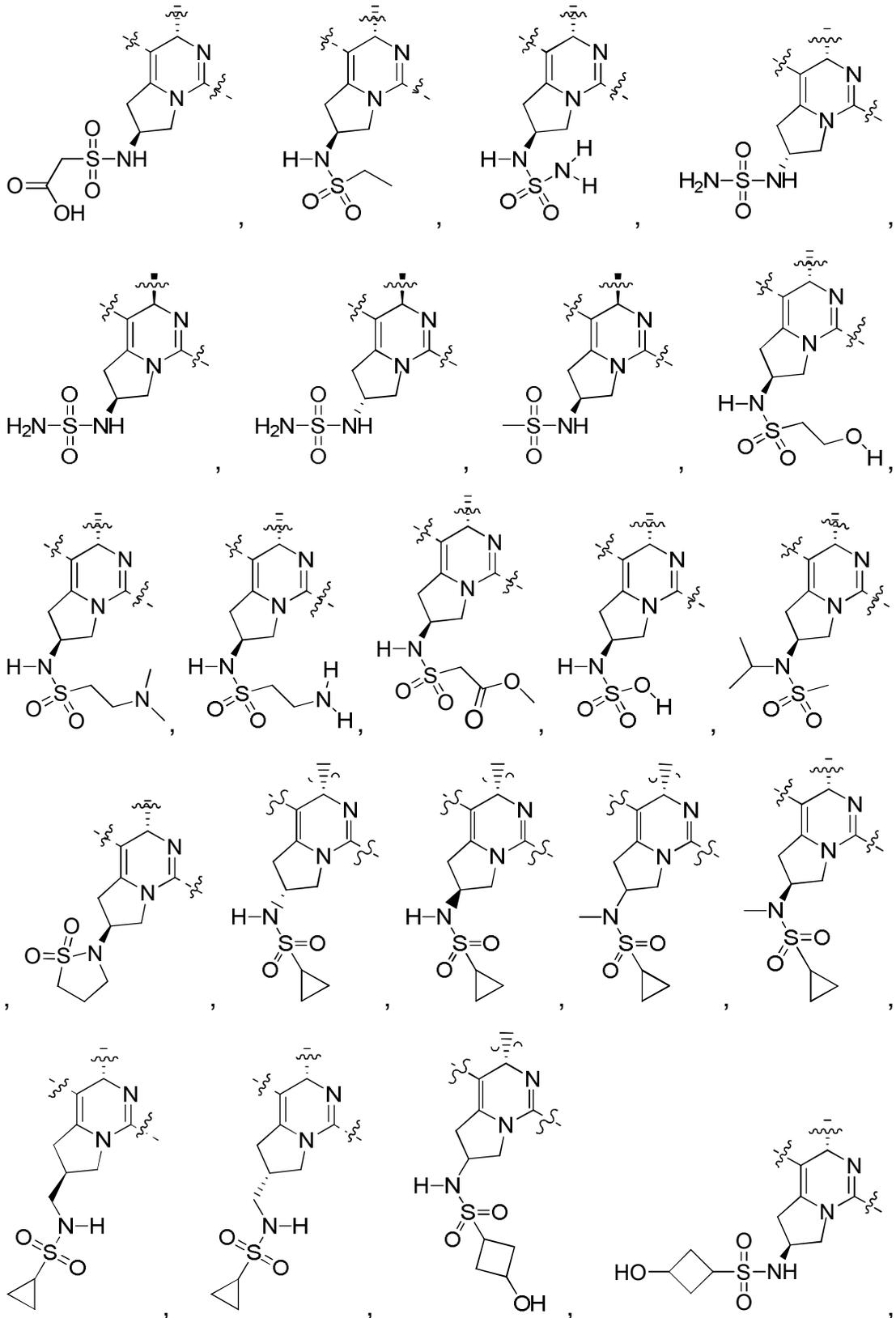




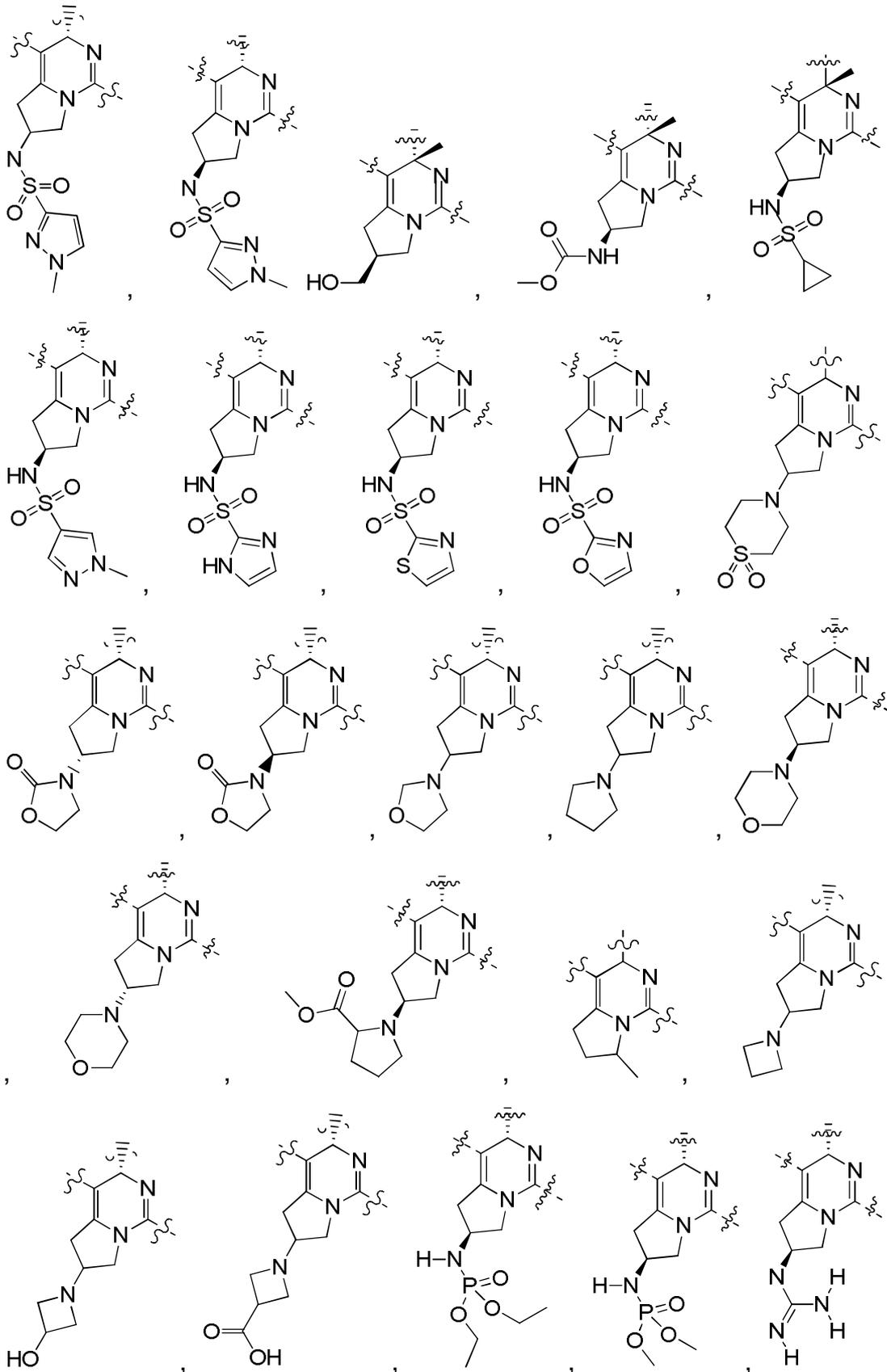






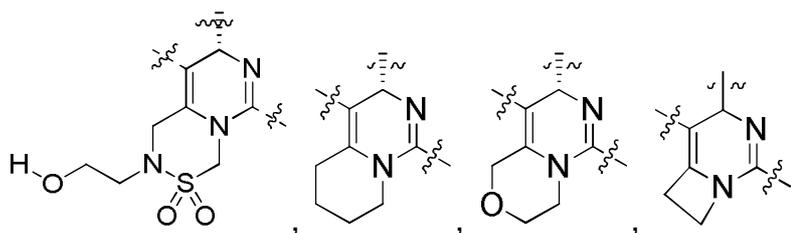








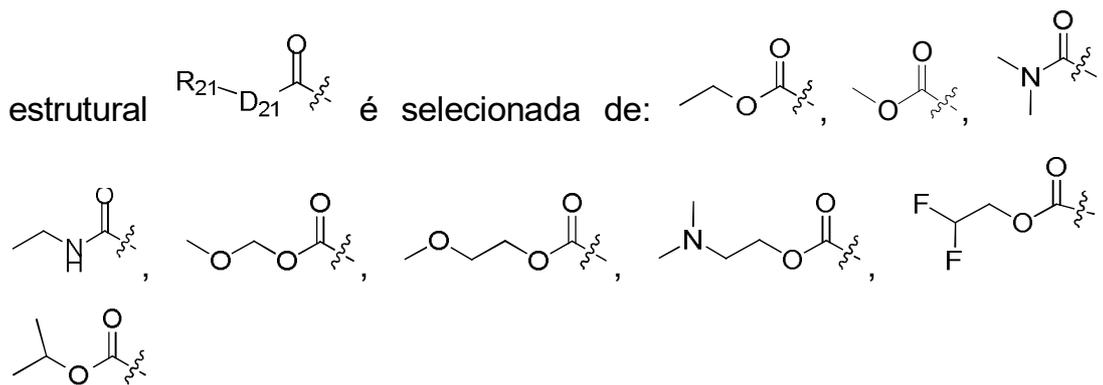




8. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que L, D<sub>21</sub> são selecionados de uma ligação única, -O-, -NH-.

9. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R<sub>21</sub> é selecionado de metila, etila, *n*-propila, isopropila, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metilaminoetila, etilaminoetila, propilaminoetila, dimetilaminoetila, dietilaminometila, dimetilaminometila, dietilaminoetila, metoximetila, metoxietila, metoxipropila, etoximetila, propoximetila, etoxietila, propoxipropila, fluorometila, fluoroetila, fluoropropila, difluorometila, difluoroetila, difluoropropila,.

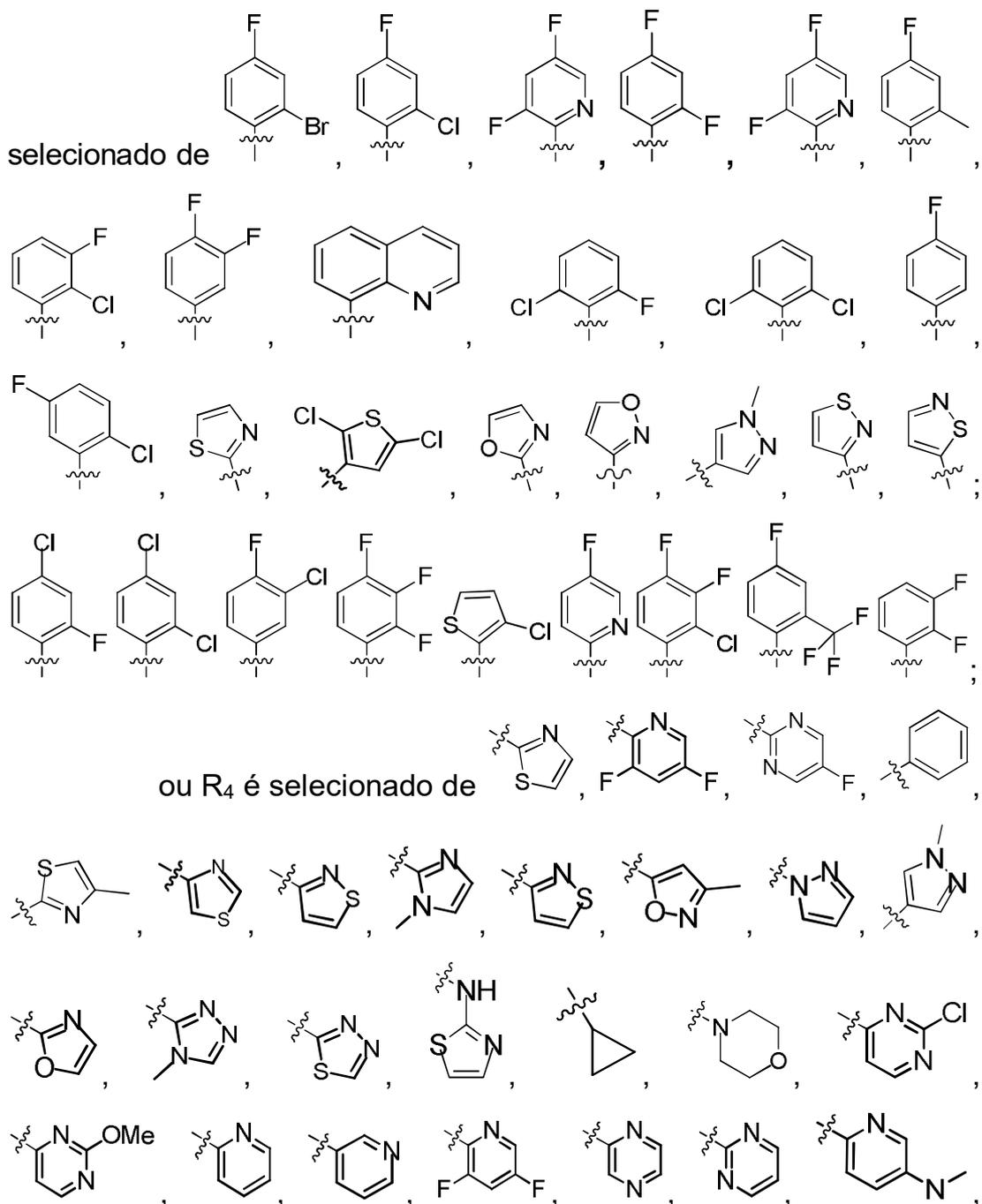
10. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a unidade

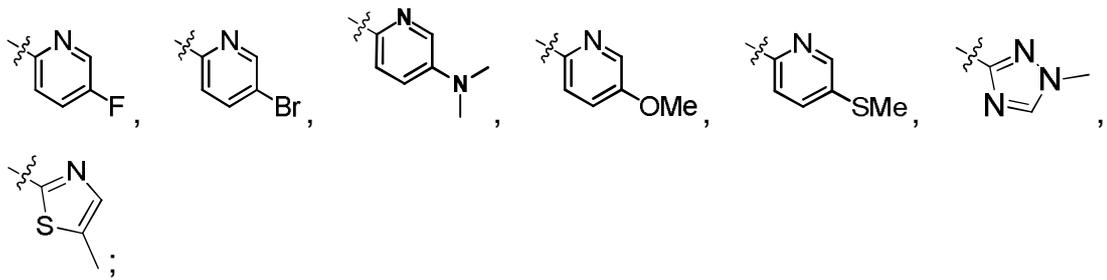


11. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R<sub>4</sub> são selecionados dos seguintes grupos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 R<sub>001</sub>: fenila, piridila, quinolila, isoquinolila, tiazolila, tienila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazol, furila, pirrolila, pirrolidinila, 1,

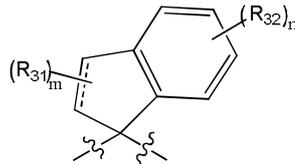
3-dioxolanila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, imidazolila, 1,2,3-azolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, piperidila, 1,4-dioxanila, morfolinila, piperazinila, piperidila, pirimidinila, pirazinila, 1,3,5-tritrianila, 1,3,5-triazinila, indenila, naftila, benzofuranila, benzotienila, indolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzociclopentila, ciclopropila.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R<sub>3</sub> é

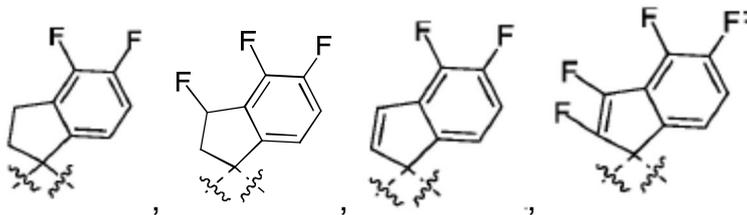




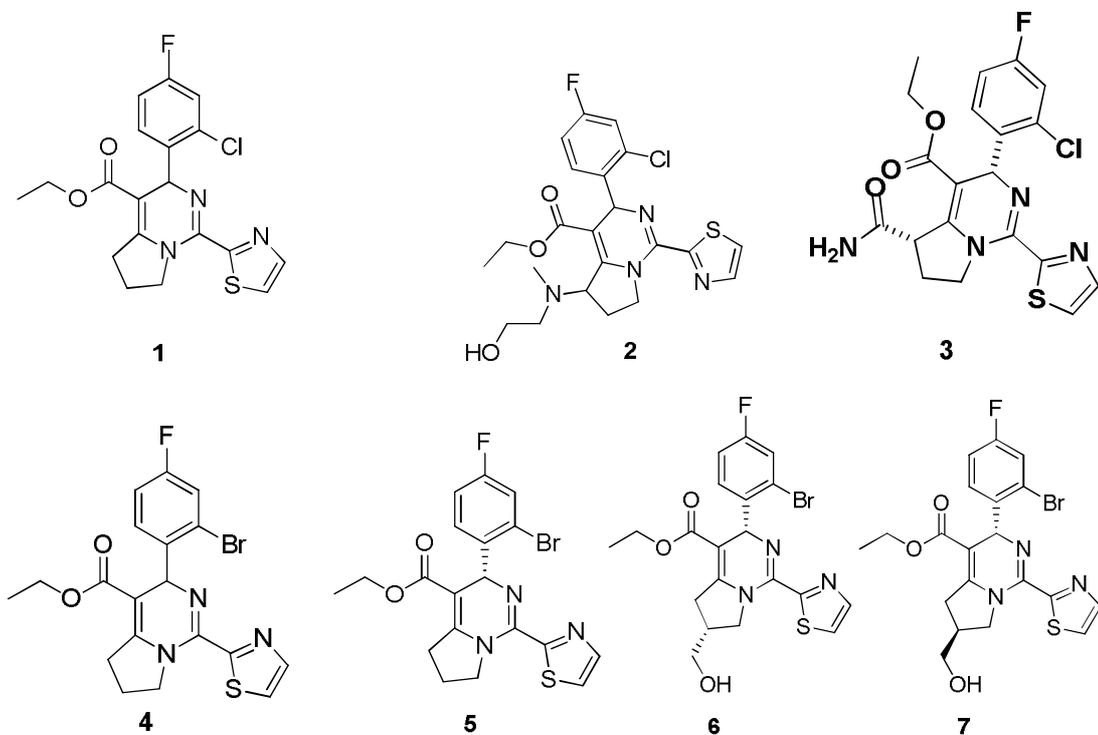
ou a unidade estrutural

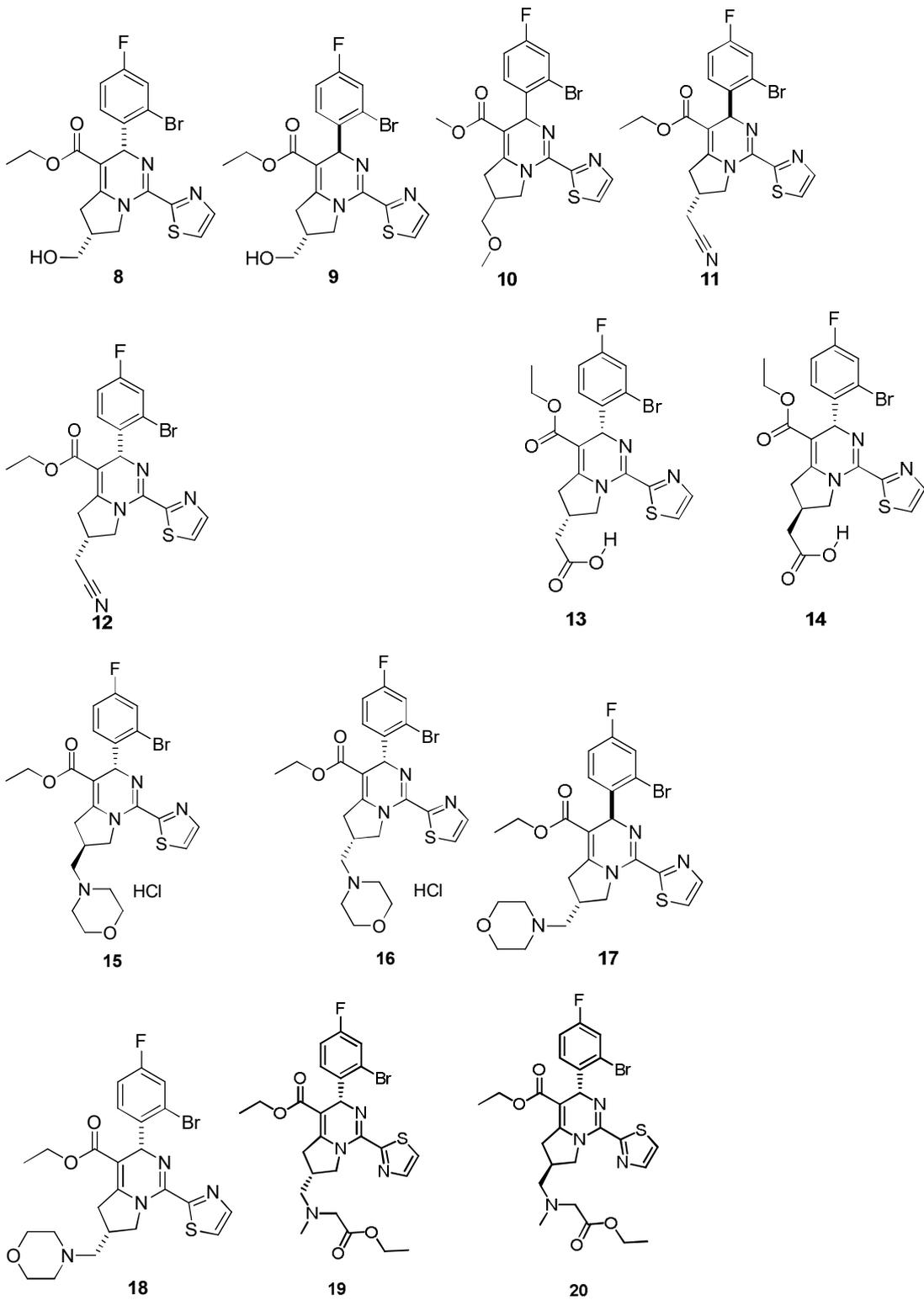


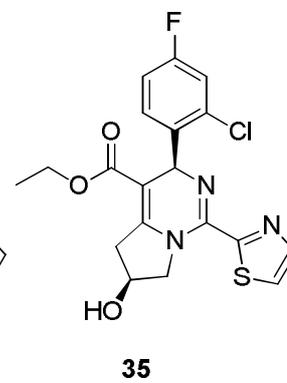
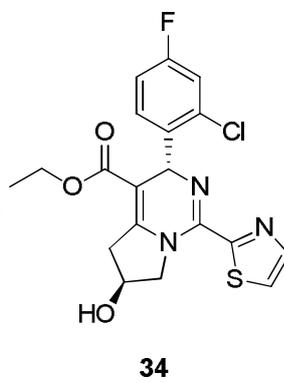
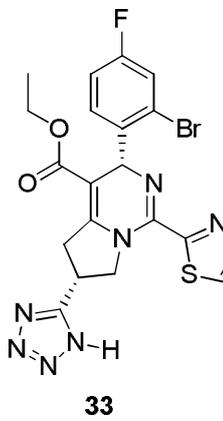
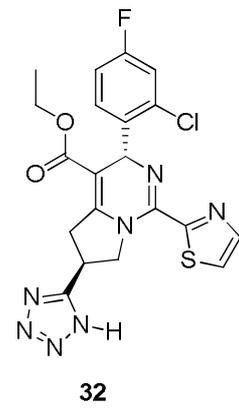
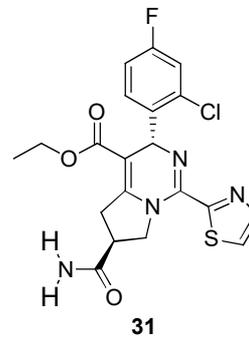
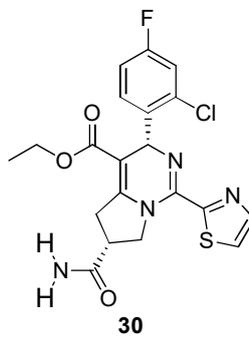
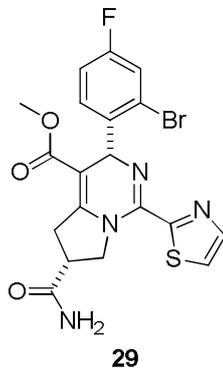
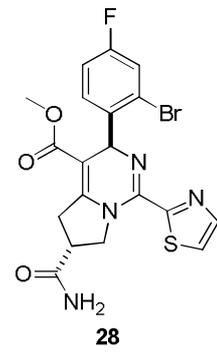
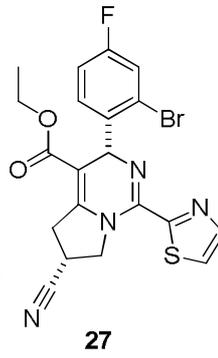
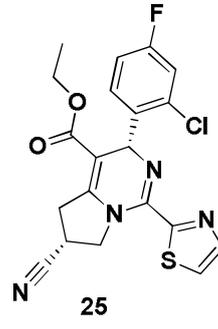
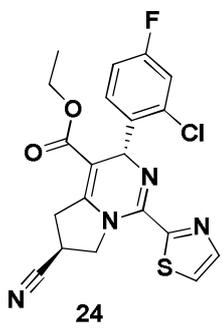
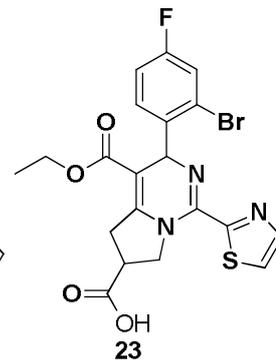
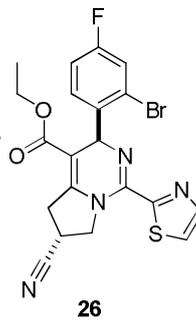
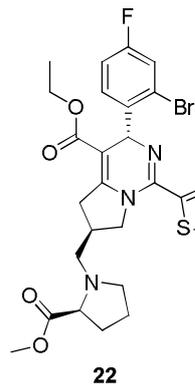
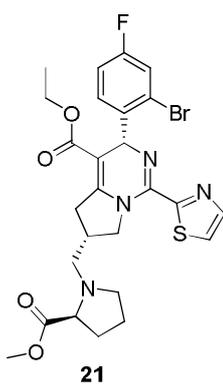
é selecionada de:

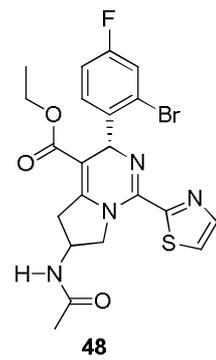
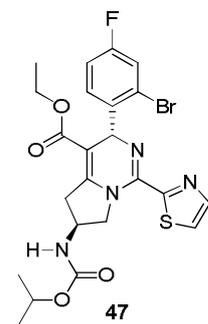
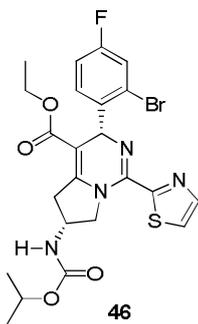
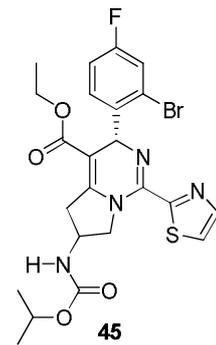
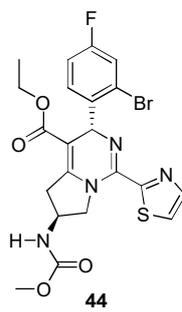
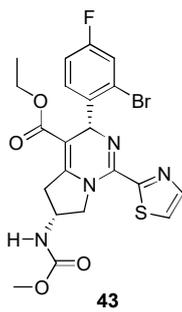
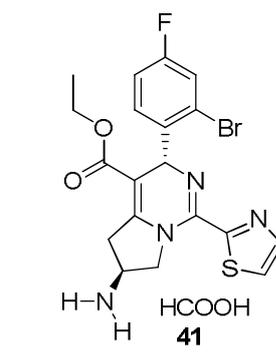
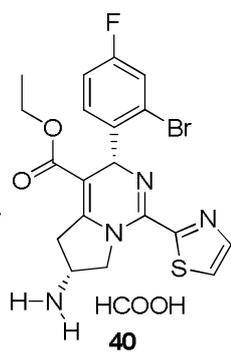
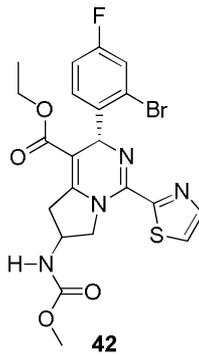
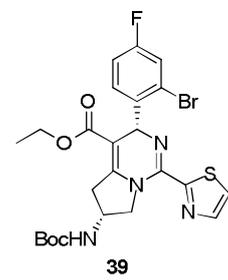
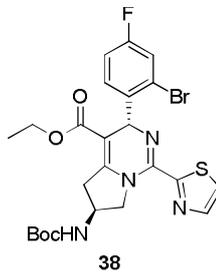
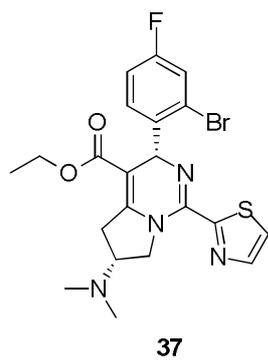
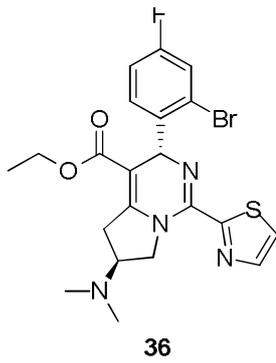


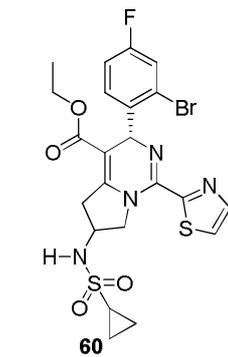
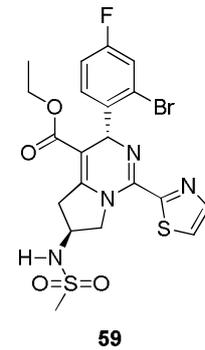
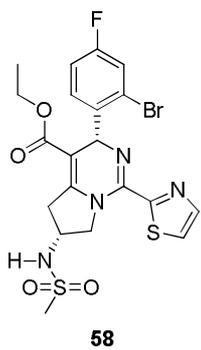
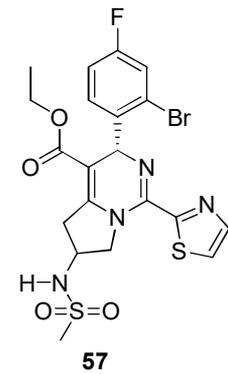
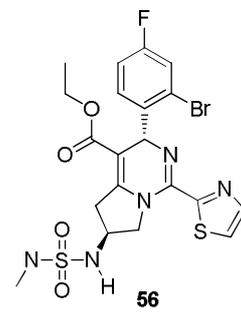
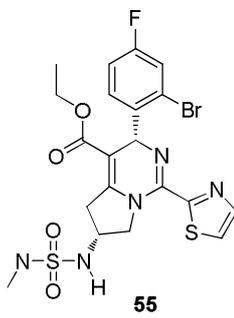
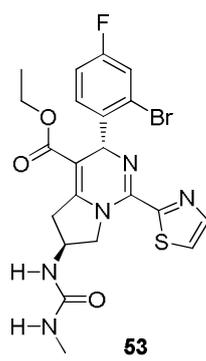
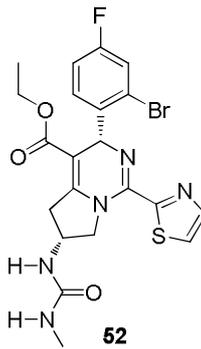
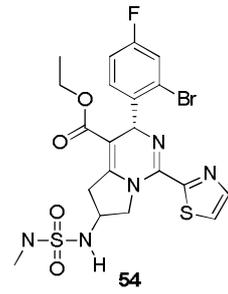
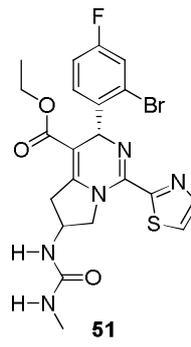
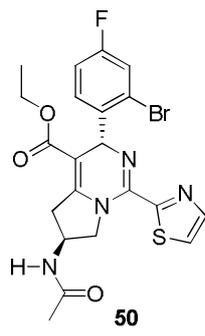
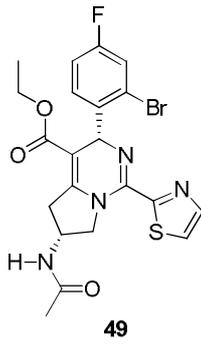
13. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

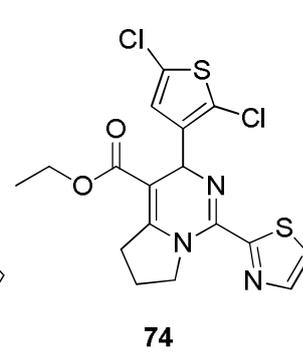
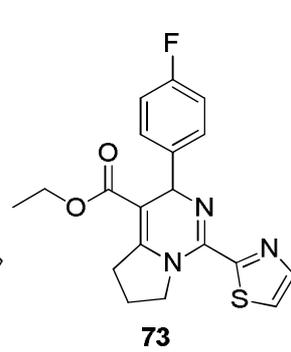
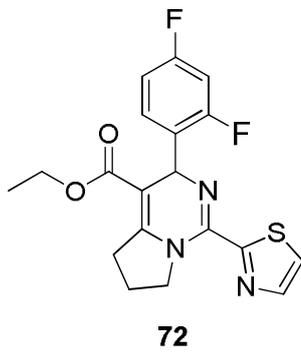
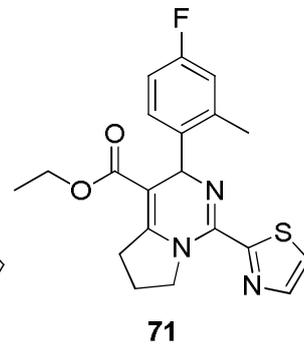
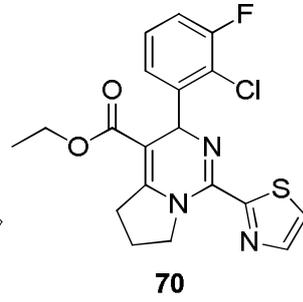
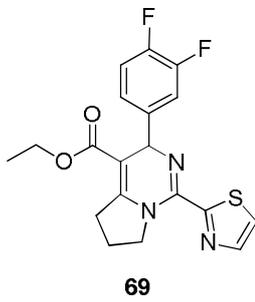
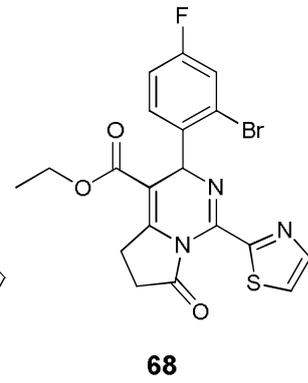
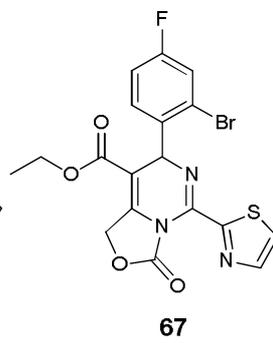
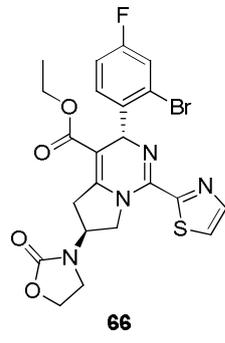
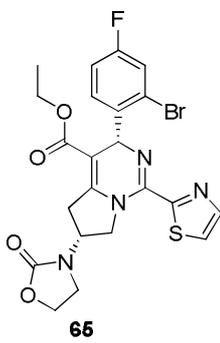
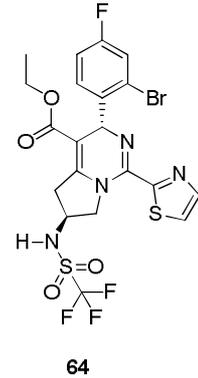
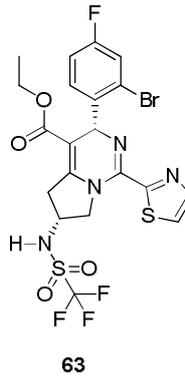
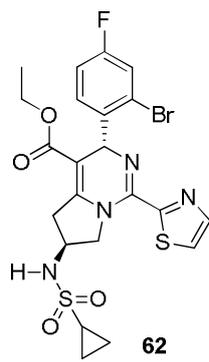
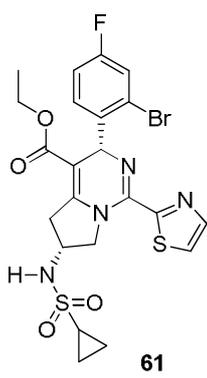


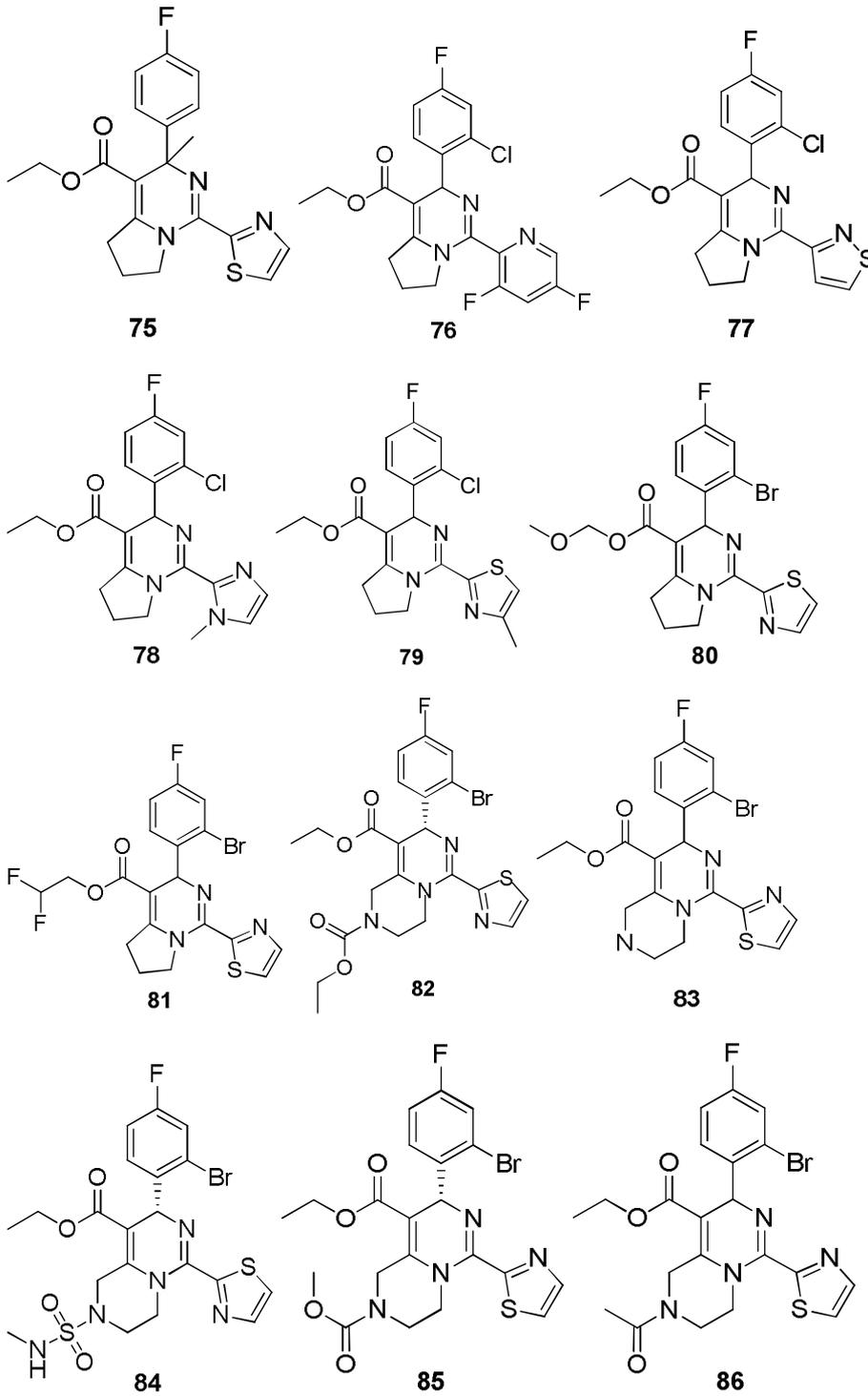


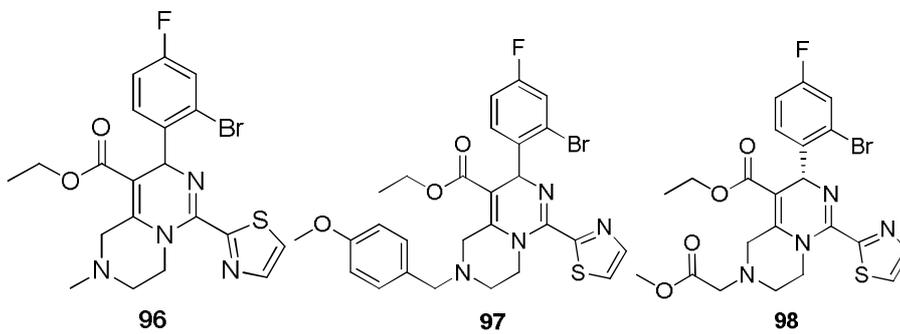
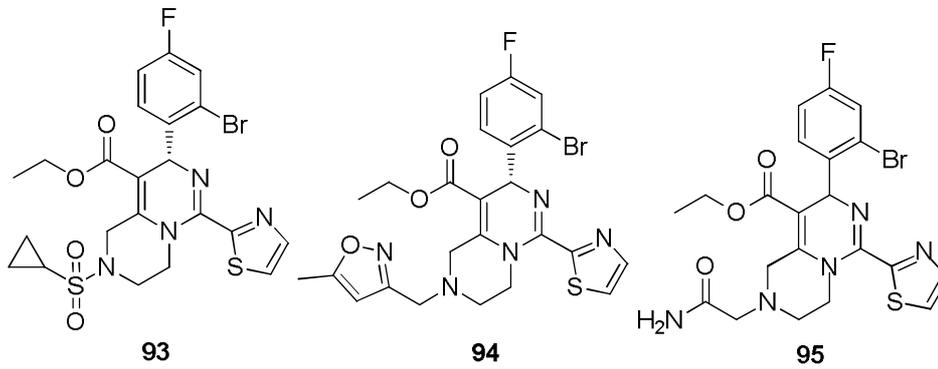
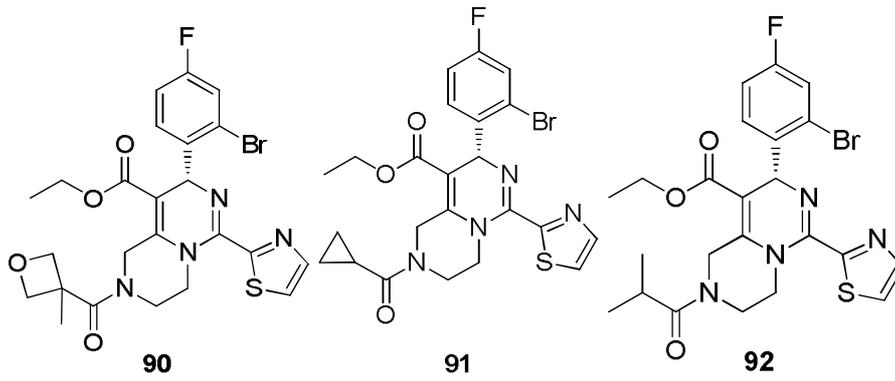
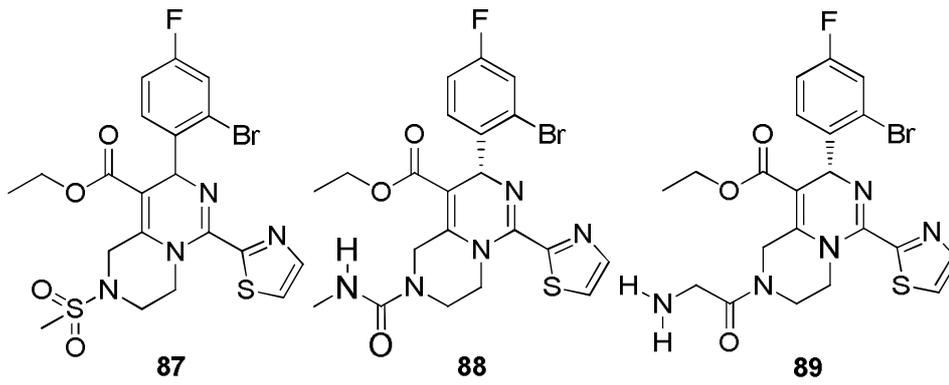


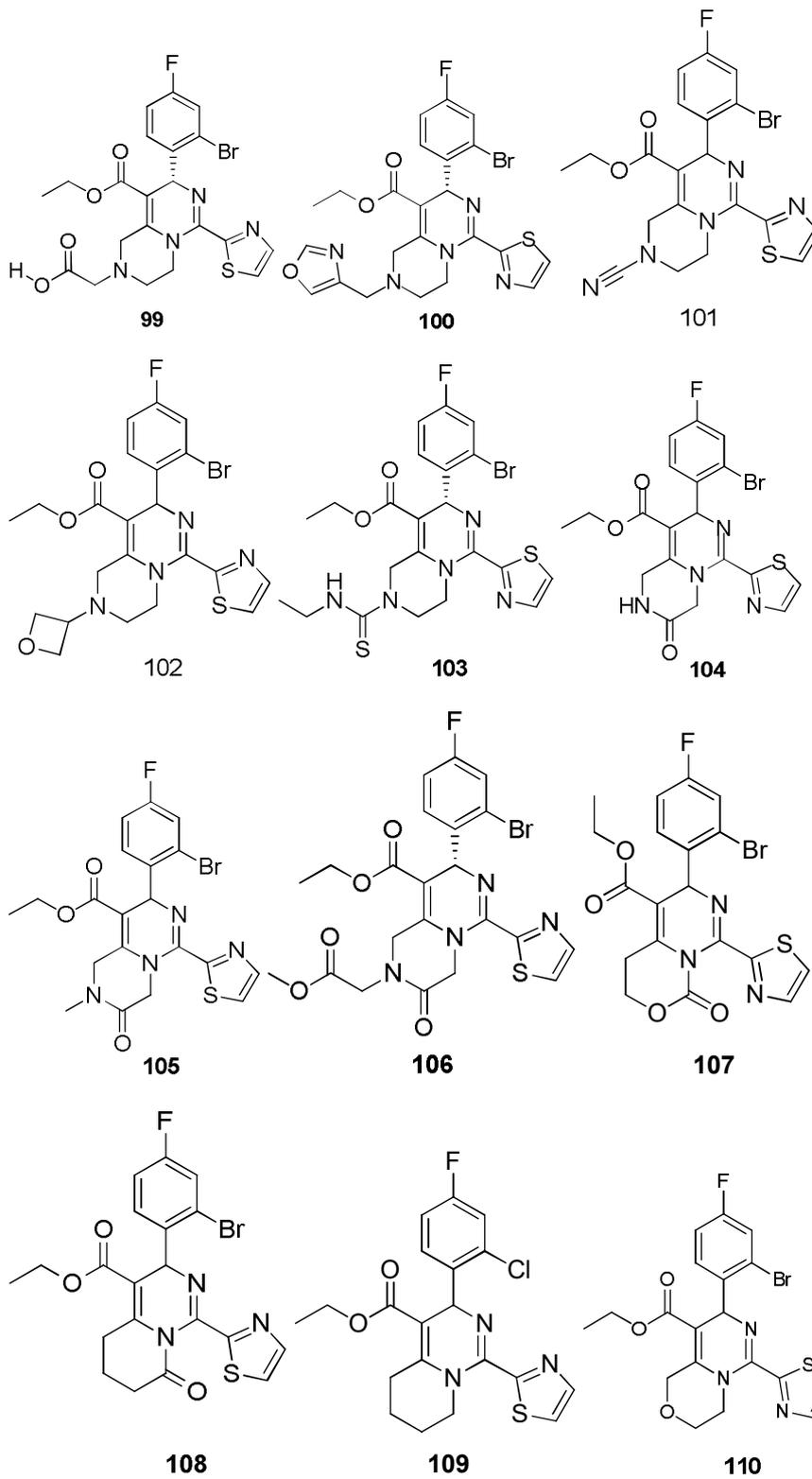


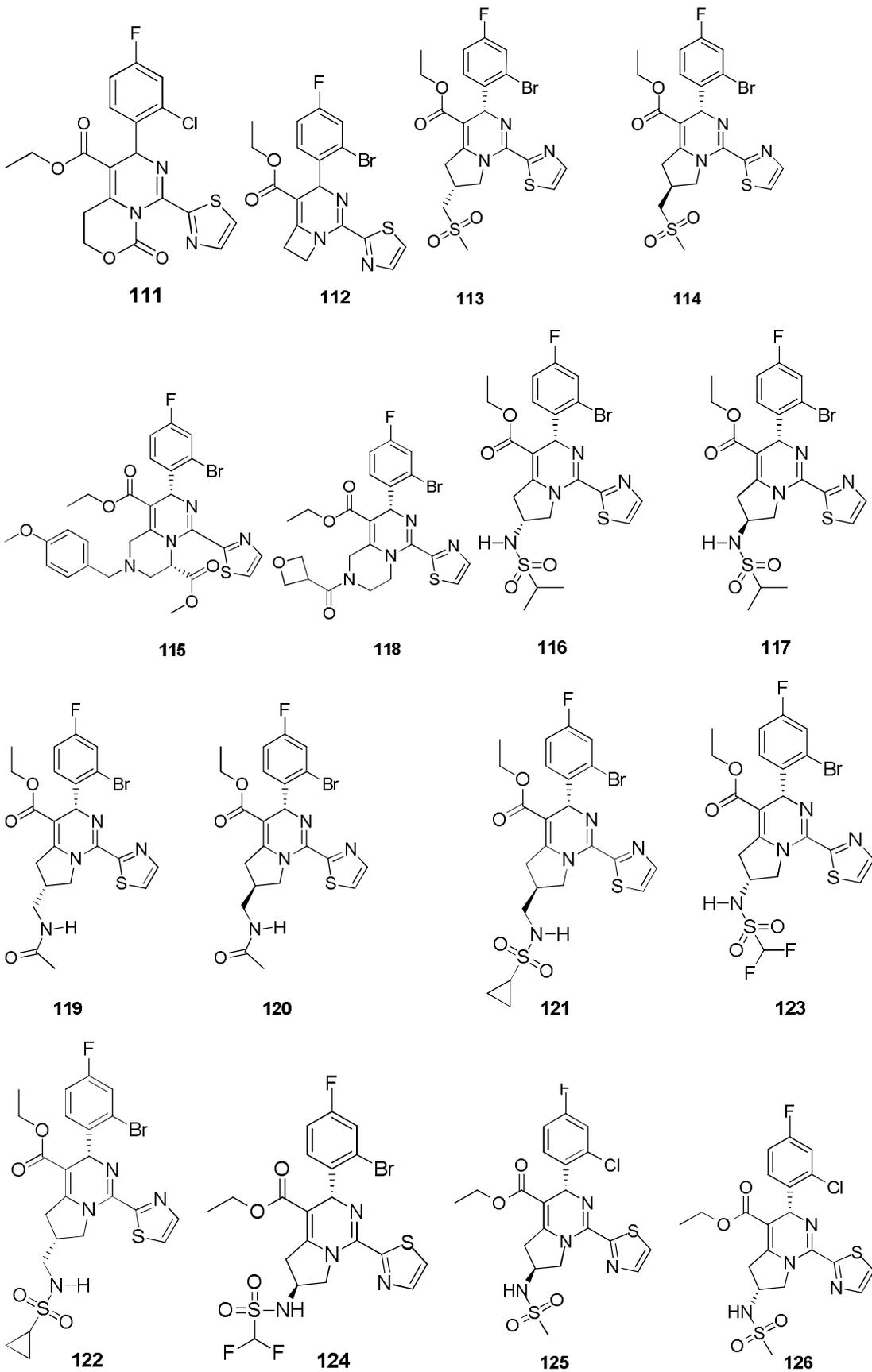


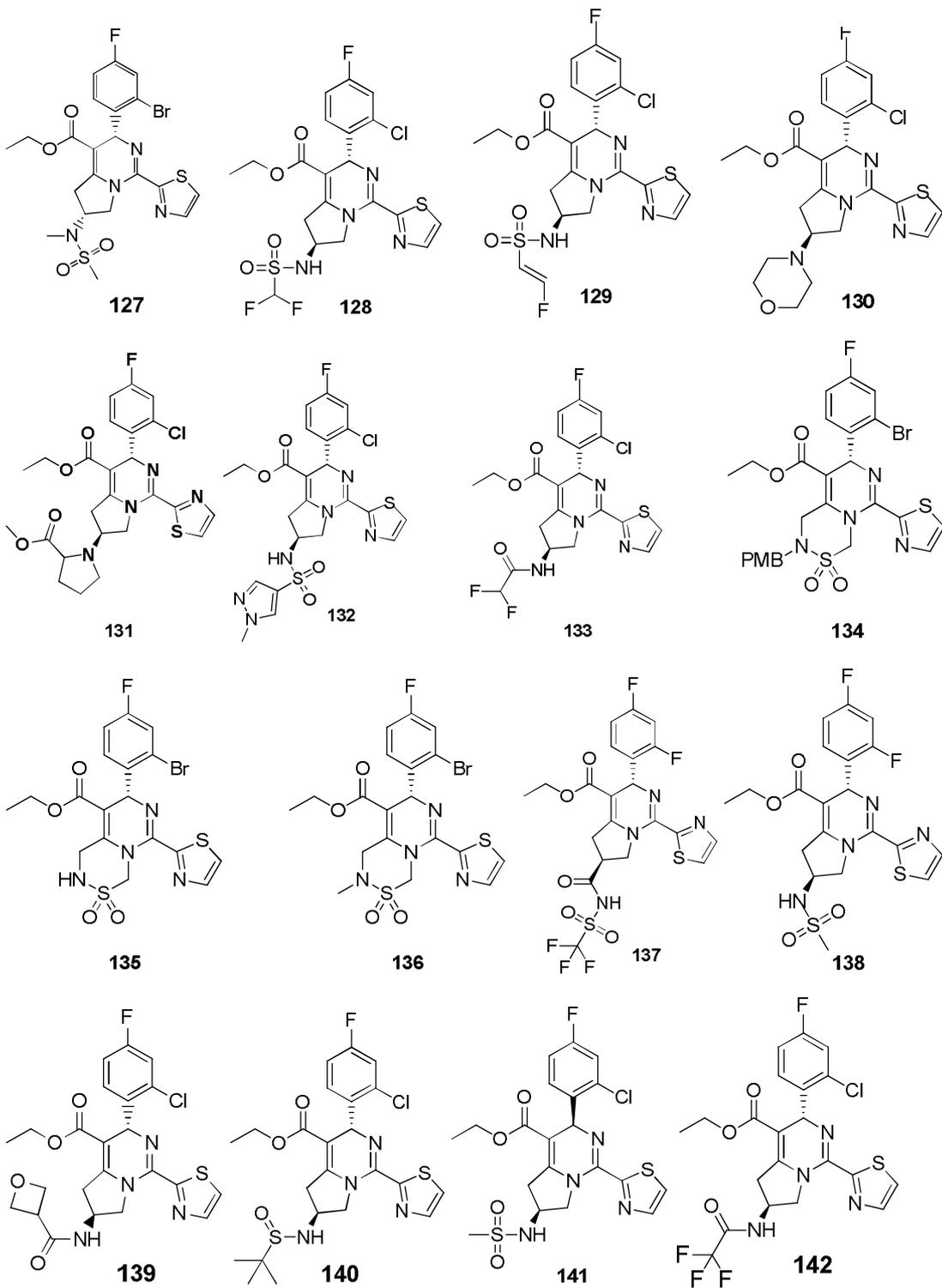


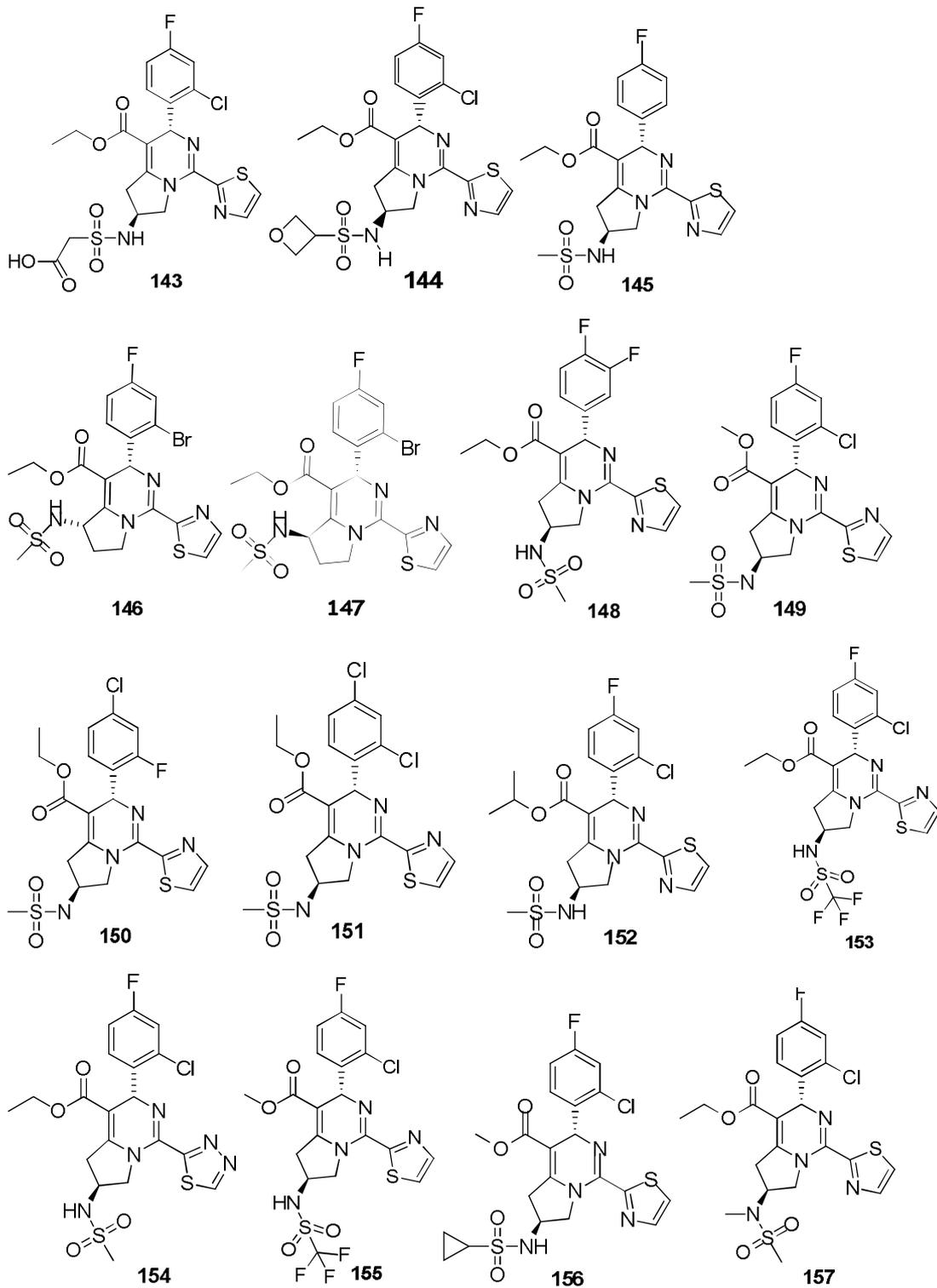


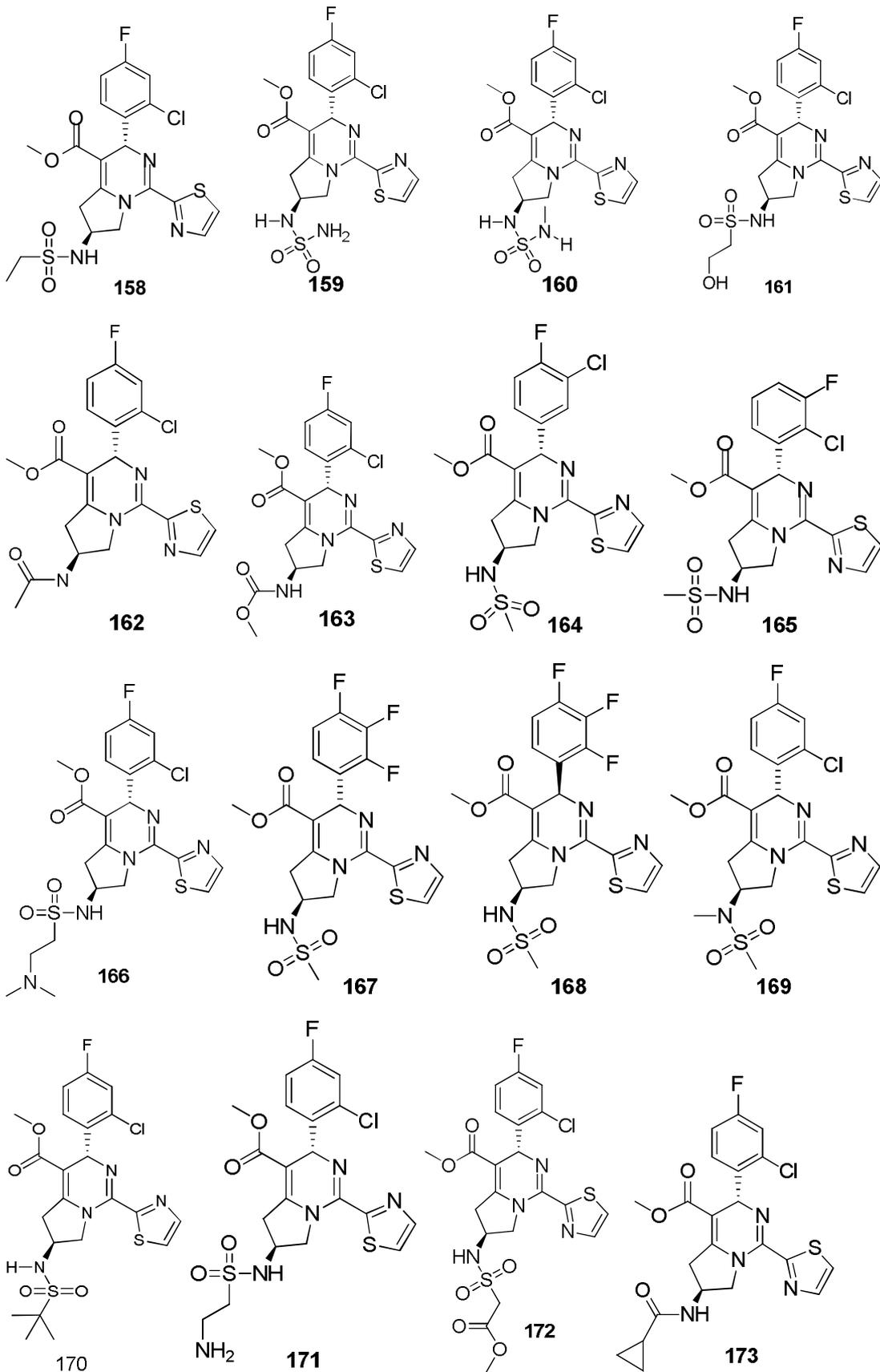


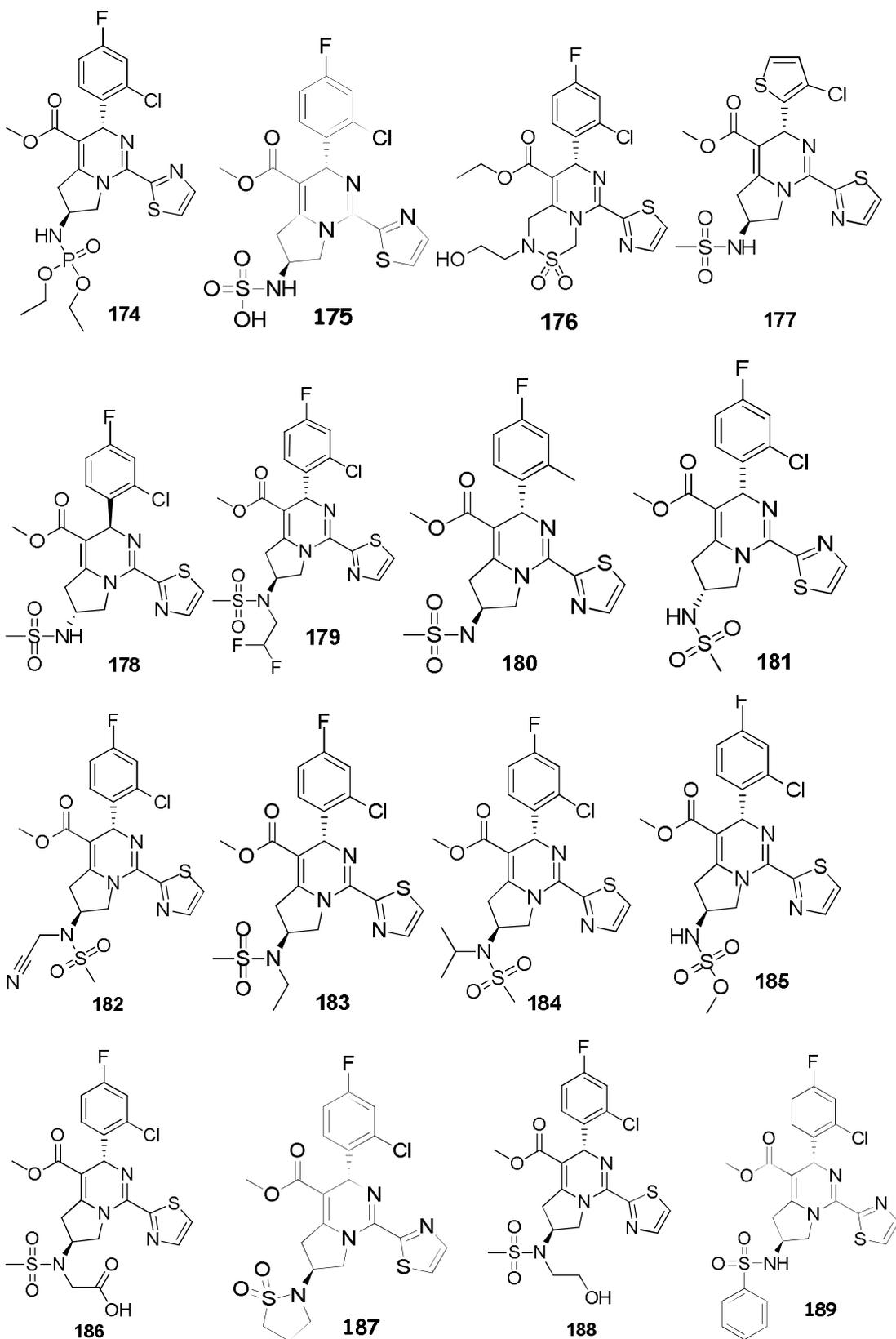


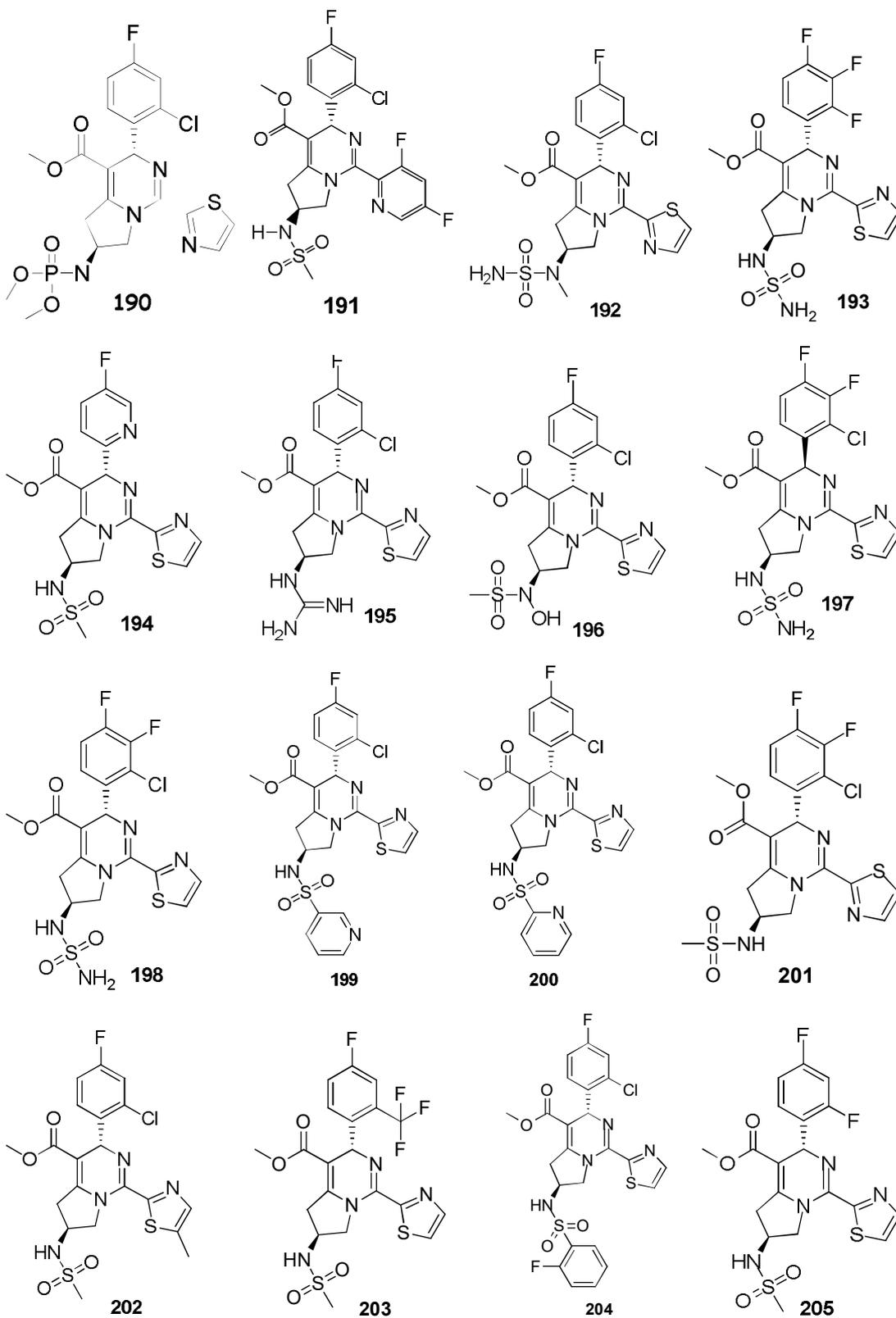


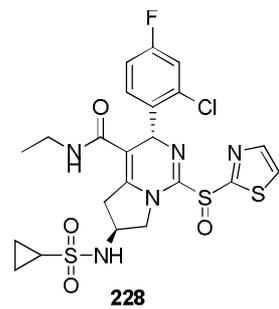
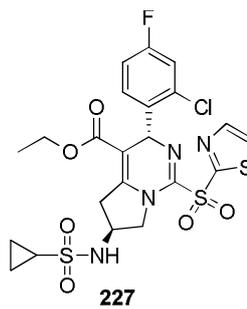
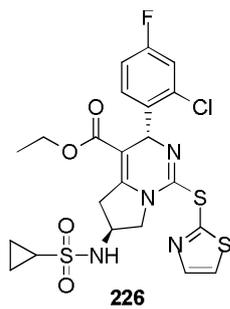
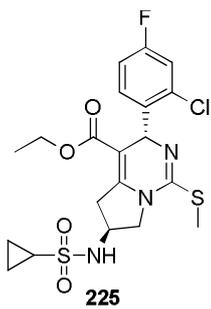
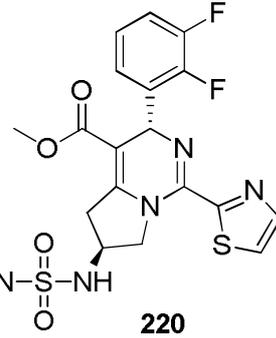
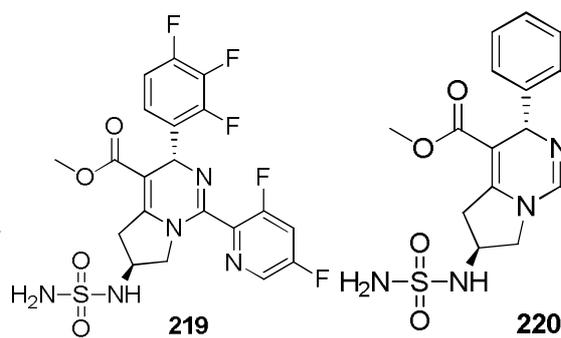
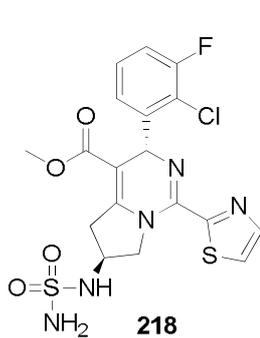
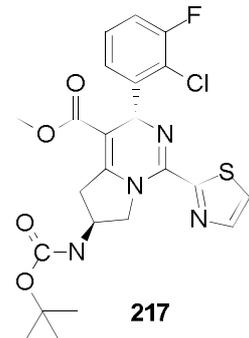
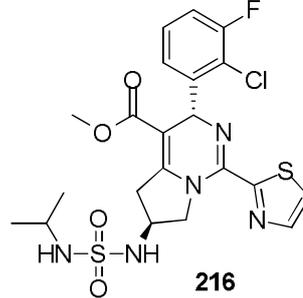
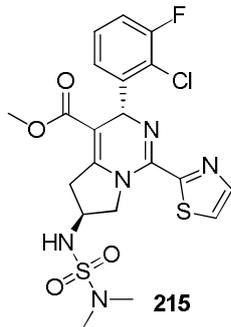
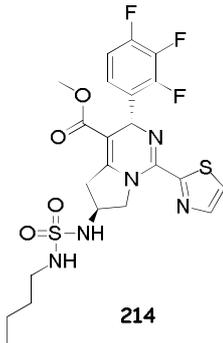
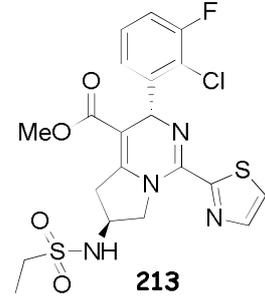
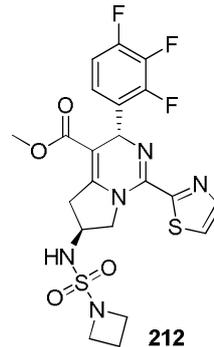
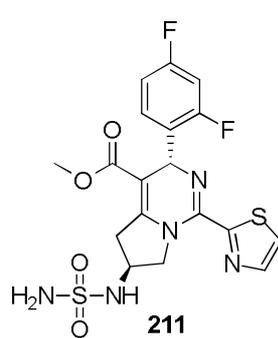
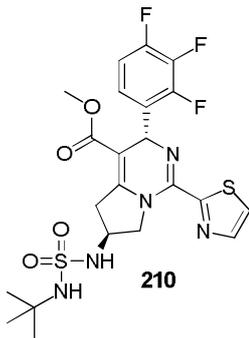
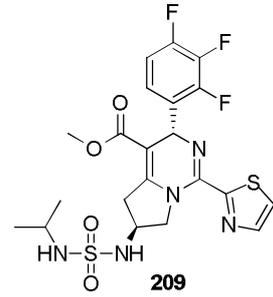
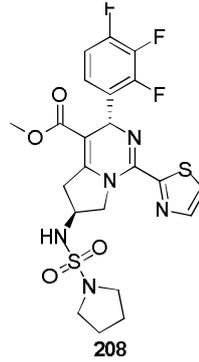
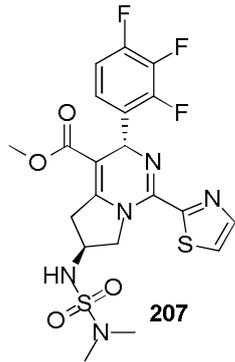
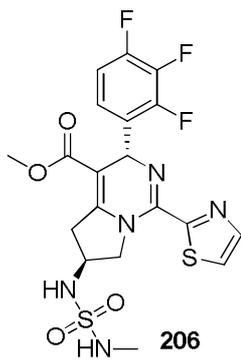


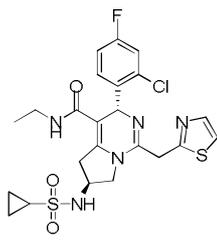




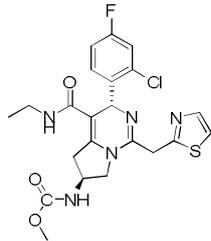




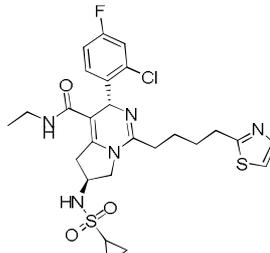




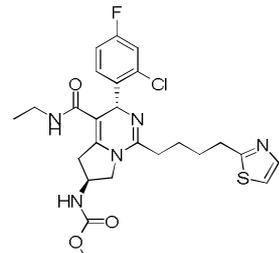
229



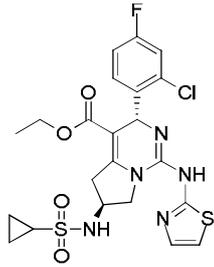
230



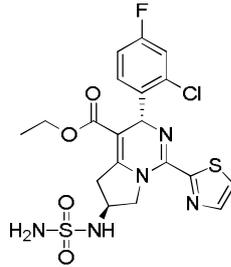
231



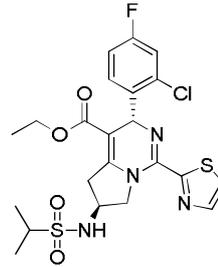
232



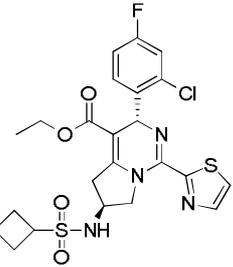
233



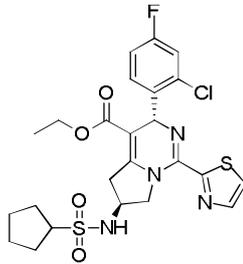
234



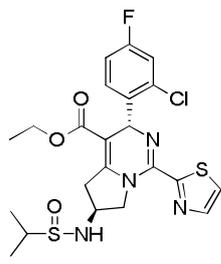
235



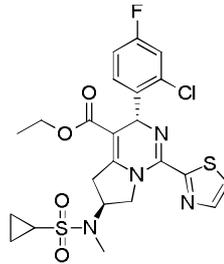
236



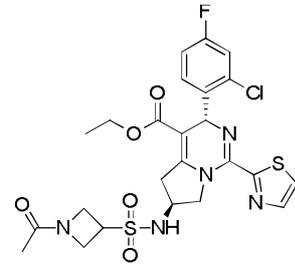
237



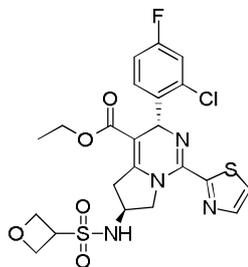
238



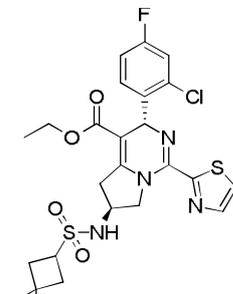
239



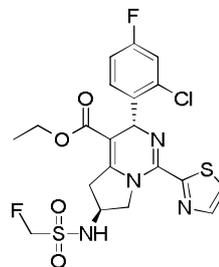
240



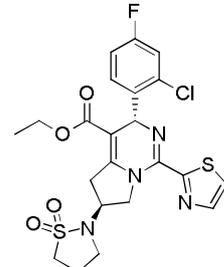
241



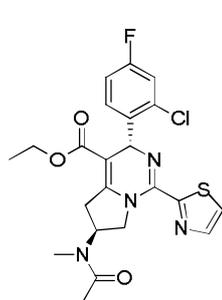
242



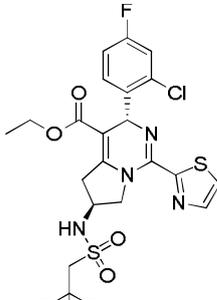
243



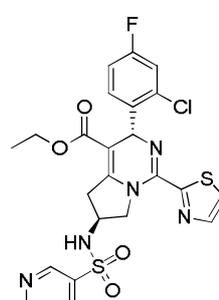
244



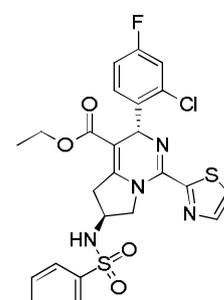
245



246



247



248

