



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

(21) BR 112020004563-2 A2



(22) Data do Depósito: 07/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 08/09/2020

(54) Título: COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS SUBSTITUÍDOS POR CICLO-OLEFINA E SEU USO

(51) Int. Cl.: C07D 251/48; C07D 405/12; C07D 417/12; C07D 471/04; C07D 401/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2017 CN 201710801364.3.

(71) Depositante(es): HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED.

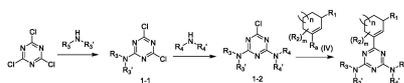
(72) Inventor(es): WEI-GUO SU; GUANGXIU DAI; KUN XIAO.

(86) Pedido PCT: PCT CN2018104531 de 07/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/047909 de 14/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 06/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção se refere a um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e/ou solvatos, misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros dos mesmos, em que A, R1, R2, R3, R3', R4, R4', R5, R6, R7, R8, m e n são como definidos na descrição detalhada da invenção.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
**"COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS SUBSTITUÍDOS POR CICLO-OLEFINA
E SEU USO"**

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere a compostos heteroaromáticos substituídos por ciclo-olefina e seu uso no tratamento de doenças induzidas por mutações no IDH.

Antecedentes da Invenção

[002] A maneira de sobrevivência das células tumorais é diferente da das células normais, assim como a ingestão e utilização de energia. A via metabólica comum em organismos aeróbicos é o ciclo do ácido tricarboxílico, no qual a isocitrato desidrogenase (IDH) que catalisa a conversão do isocitrato em ácido α -cetoglutárico (α -KG) é uma etapa que limita a taxa. A família IDH conhecida compreende três isozimas, IDH1, IDH2 e IDH3, que estão localizadas em diferentes organelas e desempenham as mesmas funções biológicas, isto é, catalisam a formação de α -KG. Estudos recentes mostraram que mutações heterozigotas de IDH1/2 estavam presentes em certa proporção de uma variedade de tumores, como glioma (60 a 80%), condrosarcoma (55%), leucemia mielóide aguda (15 a 25%), etc. O mutante IDH1 ou IDH2 perde a capacidade de catalisar a conversão de isocitrato em α -KG, enquanto tem a capacidade de catalisar

a reação de α -KG em ácido α -hidroxiglutárico (2-HG). Como a estrutura de 2-HG é semelhante à estrutura de α -KG, o 2-HG pode inibir competitivamente a atividade de muitas enzimas dependentes de α -KG (por exemplo: histona desmetilase e metilcitosina hidroxilase da família TET e similares) quando se acumula até certo ponto e, portanto, afeta a desmetilação de histonas e DNA, interfere na diferenciação celular normal e resulta na proliferação de células imaturas.

[003] A Agios Pharmaceuticals publicou seus resultados de pesquisa na revista Science em 2013: o inibidor da enzima IDH1 mutante AGI-5198 (Science, 2013, 340, 626 a 630) e o inibidor da enzima IDH2 mutante AGI-6780 (Science, 2013, 340, 622 a 626) desenvolvido pela empresa pode inibir efetivamente a geração de 2HG mediada pelo mutante IDH1/IDH2 nas células e pode induzir a diferenciação de células cancerígenas com proliferação anormal. Tanto o tratamento de células de glioma que abrigam o gene IDH1 mutante com AGI-5198 como o tratamento de células de leucemia portadoras do gene IDH2 mutante com AG-6780 levam ao aumento da expressão de marcadores maduros nas células.

[004] O ensaio clínico de Fase I do AG-120, um inibidor mutante do IDH1 desenvolvido pela Agios

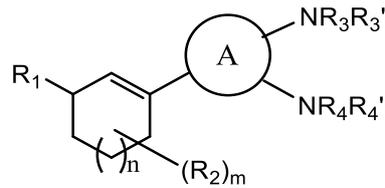
Pharmaceuticals, mostrou que em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (MDS) com mutações no IDH1, pode-se observar que 98% dos pacientes têm níveis reduzidos de ácido α -hidroxiglutarico (2HG).

[005] A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma das doenças mais difíceis de serem controladas nas neoplasias hematológicas comuns. Sua taxa de recorrência é alta. O desenvolvimento de novos medicamentos para a doença é lento, resultando na falta de terapia medicamentosa eficaz. Alguns estudos mostraram que cerca de 15% dos pacientes com leucemia mielóide aguda têm mutações no gene IDH2. O enasidenib (antigo nome AG-221), um inibidor mutante do IDH2, desenvolvido pela Agios Pharmaceuticals e pela Celgene, mostrou um efeito significativo nas leucemias mielógenas agudas recidivadas e refratárias com mutações no gene IDH2 em ensaio clínico.

[006] É necessário desenvolver novos inibidores mutantes do IDH para atender à necessidade de tratamento de pacientes com tumores hematológicos, especialmente leucemia mielóide aguda, gliomas e outros tumores associados à mutação do IDH. A presente invenção atende a essas necessidades.

Sumário da Invenção

[007] A presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



(I)

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e/ou solvatos, misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros dos mesmos, em que A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m e n são como definidos na descrição detalhada da invenção.

[008] Também é fornecida uma composição farmacêutica, compreendendo pelo menos um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente compreendendo pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável (por exemplo, um veículo farmacêuticamente aceitável).

[009] Também é fornecido um método de tratamento de uma doença induzida pela mutação IDH, compreendendo a administração ao indivíduo em necessidade de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos aqui descritos) e/ou pelo menos um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0010] Também é fornecida uma utilização de pelo menos um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos aqui descritos) e/ou pelo menos um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo para o tratamento de uma doença induzida por mutação IDH.

[0011] Também é fornecida uma utilização de pelo menos um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença induzida por mutação IDH.

Breve Descrição dos Desenhos

[0012] A Figura 1 mostra a via sintética geral I para a preparação dos compostos aqui descritos.

[0013] A Figura 2 mostra a via sintética geral II para a preparação dos compostos aqui descritos.

[0014] A Figura 3 mostra a via sintética geral III para a preparação dos compostos aqui descritos.

[0015] A Figura 4 mostra a via sintética geral IV para a preparação dos compostos aqui descritos.

[0016] A Figura 5 mostra a via sintética geral V para a preparação dos compostos aqui descritos.

[0017] A Figura 6 mostra a via sintética geral VI para a preparação dos compostos aqui descritos.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

[0018] Conforme usado no presente pedido, as palavras, frases e símbolos a seguir geralmente têm o

significado estabelecido abaixo, exceto na medida em que o contexto em que são usados indica o contrário.

[0019] Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -OR₄ é ligado através do oxigênio. No entanto, quando o ponto de ligação de um grupo é aparente para as pessoas versadas na técnica, por exemplo, um substituinte halo, o sinal "-" pode ser omitido.

[0020] Salvo indicação em contrário, o uso dos termos "um", "uma" e similares se refere a um ou mais.

[0021] O termo "alquila", conforme aqui utilizado, refere-se a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado contendo 1 a 18 átomos de carbono, de um modo preferido 1 a 10 átomos de carbono, de um modo mais preferido 1 a 6 átomos de carbono e ainda de um modo mais preferido 1 a 4 átomos de carbono. Por exemplo, "alquila C₁₋₆" se refere a um alquila contendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não estão limitados a, metila ("Me"), etila ("Et"), n-propila ("n-Pr"), i-propila ("i-Pr"), n-butila ("n-Bu"), i-butila ("i-Bu"), s-butila ("s-Bu") e t-butila ("t-Bu").

[0022] O termo "alquenila", conforme usado aqui, refere-se a um radical hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3 ligações

duplas carbono-carbono (C=C) e 2 a 10 átomos de carbono, de preferência 2 a 6 átomos de carbono, de um modo mais preferido 2 a 4 átomos de carbono. Por exemplo, "alquenila C₂₋₆" se refere a um alquenila contendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem, mas não estão limitados a, vinila, 2-propenila e 2-butenila. O ponto de ligação do alquenila pode estar ligado ou não às ligações duplas.

[0023] O termo "alquinila", conforme usado aqui, refere-se a um radical hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3, ligações triplas carbono-carbono (C≡C) e 2 a 10 átomos de carbono, de um modo preferido 2 a 6 átomos de carbono, de um modo mais preferido 2 a 4 átomos de carbono. Por exemplo, "alquinila C₂₋₆" se refere a um alquinila contendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem, mas não estão limitados a, etinila, 2-propinila e 2-butinila. O ponto de ligação do alquinila pode estar nas ligações triplas ou não.

[0024] O termo "halogênio" ou "halo", conforme usado aqui, significa flúor, cloro, bromo e iodo, de um modo preferido flúor, cloro e bromo, de um modo mais preferido flúor e cloro.

[0025] O termo "haloalquila", conforme usado aqui, refere-se a um radical alquila, como aqui definido, no qual

um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5, átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio e quando mais de um átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio, os átomos de halogênio podem ser iguais ou diferentes um do outro. Em certa modalidade, o termo "haloalquila", conforme aqui utilizado, refere-se a um radical alquila, como aqui definido, no qual dois ou mais, como 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio, em que os átomos de halogênio são idênticos um ao outro. Em outra modalidade, o termo "haloalquila", conforme aqui utilizado, refere-se a um radical alquila, como aqui definido, no qual dois ou mais átomos de hidrogênio, como 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio, em que átomos de halogênio são diferentes um do outro. Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas não estão limitados a, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$ e similares.

[0026] O termo "alcoxi", conforme usado aqui, refere-se ao grupo $-O$ -alquila, em que o alquila é como definido acima. Exemplos de grupos alcoxi incluem, mas não estão limitados a, alcoxi C_{1-6} , como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi e hexiloxi, incluindo isômeros dos mesmos.

[0027] O termo "cicloalquila", conforme aqui utilizado, refere-se a um radical hidrocarboneto cíclico

saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 12 átomos de carbono no anel, como 3 a 8 átomos de carbono no anel, 5 a 7 átomos de carbono no anel, 4 a 7 átomos de carbono no anel ou 3 a 6 átomos de carbono no anel, que podem ter um ou mais anéis, como 1, 2 ou 3 anéis, de um modo preferido 1 ou 2 anéis. Por exemplo, "cicloalquila C₃₋₁₂" se refere a um cicloalquila contendo 3 a 12 átomos de carbono no anel. "Cicloalquila" também inclui um anel fundido ou em ponte ou um anel espirocíclico. Os anéis do grupo de ciclo podem ser saturados ou possuem uma ou mais, por exemplo, uma ou duas ligações duplas (isto é, parcialmente insaturadas), mas não totalmente conjugadas, e não um arila como aqui definido. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, entre outros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, biciclo[4.1.0]heptila, biciclo[3.1.1]heptila, espiro[3.3]heptila, espiro[2.2]pentila, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclo-octenila e biciclo[3.1.1]hepta-2-eno.

[0028] O termo "heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclico", conforme usado aqui, refere-se a radicais cíclicos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados ou parcialmente insaturados, com 3 a 12 átomos no anel, como 3 a 8 átomos no anel, 5 a 7 átomos no anel, 4 a 7 átomos no anel ou 3 a 6 átomos no anel e contendo um ou

mais, por exemplo, 1, 2 ou 3, de um modo preferido 1 ou 2 heteroátomos independentemente escolhidos dentre N, O e S nos anéis, com os átomos restantes no anel sendo carbono. O grupo heterociclo também inclui aqueles em que o heteroátomo N ou S é opcionalmente oxidado para vários estados de oxidação. O ponto de ligação do heterociclila pode estar no heteroátomo N ou no carbono. Por exemplo, "heterocíclico de 3 a 8 membros" se refere a um heterociclila contendo 3 a 8 átomos no anel e contendo pelo menos um heteroátomo independentemente escolhido entre N, O e S.

[0029] O grupo heterociclo também inclui um anel fundido ou em ponte, ou um anel espirocíclico, em que pelo menos um anel contém pelo menos um heteroátomo escolhido entre O, S e N e nenhum dos outros anéis é arila ou heteroarila conforme aqui definido. Os anéis do grupo heterociclo podem ser saturados ou possuem uma ou mais, por exemplo, uma ou duas ligações duplas (isto é, parcialmente insaturadas), mas não totalmente conjugadas, e não um heteroarila como aqui definido. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, oxetanila, azetidínica, pirrolidinila, tetra-hidrofurila, dioxolanelila, morfolinila, tiomorfolilila, piperidila, piperazinila, pirazolidinila e oxaespiro[3.3]heptanila.

[0030] O termo "arila", conforme aqui utilizado, refere-se ao radical hidrocarboneto carbocíclico de 6 a 14 átomos de carbono, consistindo em um anel ou mais anéis fundidos, em que pelo menos um anel é um anel aromático. Exemplos de grupos arila incluem, mas não estão limitados a, fenila, naftalenila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila, indenila, indanila, azulenila, de um modo preferido fenila e naftalenila.

[0031] O termo "heteroarila", conforme usado aqui, refere-se a:

- radical hidrocarboneto aromático monocíclico com 5, 6 ou 7 átomos no anel, de um modo preferido com 6 átomos no anel, e contendo um ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3, de um modo preferido 1 ou 2 heteroátomos independentemente escolhidos dentre N, O e S (de preferência N) no anel, com os átomos restantes do anel sendo carbono; e

- radical hidrocarboneto aromático bicíclico com 8 a 12 átomos no anel, de um modo preferido tendo 9 ou 10 átomos no anel, e contendo um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4, de um modo preferido 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S (de um modo preferido N) nos anéis, com os átomos restantes do anel sendo carbono, em que pelo menos um dos anéis é aromático. Por exemplo, o heteroarila bicíclico inclui um anel

aromático heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a um anel cicloalquila de 5 a 6 membros.

[0032] Quando o número total de átomos de S e O no grupo heteroarila excede 1, os referidos heteroátomos S e O não são adjacentes um ao outro.

[0033] O grupo heteroarila também inclui aqueles em que o heteroátomo N ocorre como N-óxido, tais como N-óxidos de piridila.

[0034] Exemplos do grupo heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridila, N-óxido de piridila, pirazinila, pirimidinila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, triazolila, tienila, furila, piranila, pirrolila, piridazinila, benzodioxolila, benzo-oxazolila, benzoisoxazolila, benzotienila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, imidazopiridila (tal como imidazo[1,2-a]piridila), pirrolopiridila, pirrolopirimidinila, pirazolidopiridinila (tal como priazolo[1,5-a]piridila), pirazolopirimidinila, triazolopiridinila (tal como [1,2,4] triazolo[1,5-a]piridila), tetrazolopiridinila, tetra-hidropirazolopiridila (tal como 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo [1,5-a]piridila, benzofurila, benzoimidazolinila, indolila, indazolila, purinila, quinolinila e isoquinolinila.

[0035] "Hidroxila", conforme aqui utilizado, refere-se ao radical -OH.

[0036] "Mercapto", conforme usado aqui, refere-se ao radical -SH.

[0037] "Oxo", como aqui utilizado, refere-se ao radical =O.

[0038] Quando uma estrutura aqui contiver um asterisco "*", significa que o centro quiral do composto marcado pelo "*" está na configuração R ou na configuração S, e o conteúdo do composto com configuração única marcado com "*" é pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 100% ou qualquer valor entre esses valores enumerados). A configuração dos compostos pode ser determinada usando uma variedade de técnicas analíticas, por exemplo, cristalografia de raios X de cristal único e/ou polarimetria óptica de acordo com protocolos de rotina das pessoas versadas na técnica.

[0039] Quando uma estrutura aqui contém "(RS)", significa que o centro quiral do composto marcado por "(RS)" contém tanto a configuração R quanto a configuração S.

[0040] O termo "opcional" ou "opcionalmente", conforme usado aqui, significa que o evento ou circunstância descrita posteriormente pode ou não ocorrer, e a descrição inclui instâncias em que o evento ou circunstância ocorre e instâncias em que não ocorre. Por

exemplo, "alquila opcionalmente substituído" abrange "alquila não substituído" e "alquila substituído", conforme aqui definido. Será entendido pelas pessoas versadas na técnica, em relação a qualquer grupo que contenha um ou mais substituintes, que esses grupos não se destinam a introduzir nenhuma substituição ou padrão de substituição que seja estereicamente impraticável, quimicamente incorreto, sinteticamente inviável e/ou inerentemente instável.

[0041] O termo "substituído" ou "substituído com...", conforme usado aqui, significa que um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado são substituídos por uma ou mais seleções do grupo indicado de substituintes, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida. Quando um substituinte é oxo (isto é, =O), então 2 hidrogênios em um único átomo são substituídos pelo oxo. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permitidas apenas se tais combinações resultarem em um composto quimicamente correto e estável. Um composto quimicamente correto e estável pretende implicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento suficiente de uma mistura de reação para poder identificar a estrutura química do composto e também suficientemente robusto para permitir a

formulação subsequente como um agente que tenha pelo menos uma utilidade prática.

[0042] Salvo indicação em contrário, os substituintes são nomeados na estrutura do núcleo. Por exemplo, deve ser entendido que quando (cicloalquil)alquila é listado como um possível substituinte, o ponto de ligação deste substituinte à estrutura do núcleo fica na porção alquila.

[0043] O termo "substituído com um ou mais substitutos", conforme aqui utilizado, significa que um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado são substituídos independentemente por uma ou mais seleções do grupo indicado de substituintes. Em algumas modalidades, "substituído com um ou mais substituintes" significa que o átomo ou grupo designado é substituído por 1, 2, 3 ou 4 substitutos independentemente escolhidos do grupo indicado de substituintes.

[0044] Será reconhecido pela pessoa versada na técnica ("POSITA") que alguns dos compostos de fórmula (I) podem conter um ou mais centros quirais e, portanto, existem em duas ou mais formas estereoisoméricas. Os racematos desses isômeros, os isômeros e misturas individuais enriquecidos em um enantiômero, bem como os diastereômeros quando existem dois centros quirais, e as misturas parcialmente enriquecidas com diastereômeros

específicos estão dentro do escopo da presente invenção. Será ainda reconhecido pela POSITA que a presente invenção inclui todos os estereoisômeros individuais (por exemplo, enantiômeros), misturas racêmicas ou misturas parcialmente resolvidas dos compostos de fórmula (I) e, quando apropriado, as formas tautoméricas individuais dos mesmos.

[0045] Em outras palavras, em algumas modalidades, a presente invenção fornece compostos de várias purezas estereoisoméricas, isto é, pureza diastereomérica ou enantiomérica expressa como vários valores "ee" ou "de". Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) (por exemplo, como descrito aqui) tem uma pureza enantiomérica de pelo menos 60% ee (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% ee ou qualquer valor entre esses valores enumerados). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) (por exemplo, como aqui descrito) tem uma pureza enantiomérica superior a 99,9% ee, estendendo-se até 100% ee. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) (por exemplo, como descrito aqui) tem uma pureza diastereomérica de pelo menos 60% de (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de ou qualquer valor entre esses valores enumerados). Em algumas modalidades, o composto de fórmula

(I) (por exemplo, como aqui descrito) tem uma pureza diastereomérica superior a 99,9% de.

[0046] O termo "excesso enantiomérico" ou "ee" designa quanto de um enantiômero está presente em comparação com o outro. Para uma mistura de enantiômeros R e S, o percentual de excesso enantiomérico é definido como $|R - S| * 100$, onde R e S são as respectivas frações molares ou de peso dos enantiômeros em uma mistura tal que $R + S = 1$. Com conhecimento da rotação óptica de uma substância quiral, a porcentagem de excesso enantiomérico é definida como $([a]_{obs}/[a]_{max}) * 100$, onde $[a]_{obs}$ é a rotação óptica da mistura de enantiômeros e $[a]_{max}$ é a rotação óptica do enantiômero puro.

[0047] O termo "excesso diastereomérico" ou "de" designa a quantidade de um diastereômero presente em comparação com o outro e é definido por analogia ao excesso enantiomérico. Assim, para uma mistura de diastereômeros, D1 e D2, a porcentagem de excesso diastereomérico é definida como $|D1 - D2| * 100$, onde D1 e D2 são as respectivas frações molares ou de peso dos diastereômeros em uma mistura tal que $D1 + D2 = 1$.

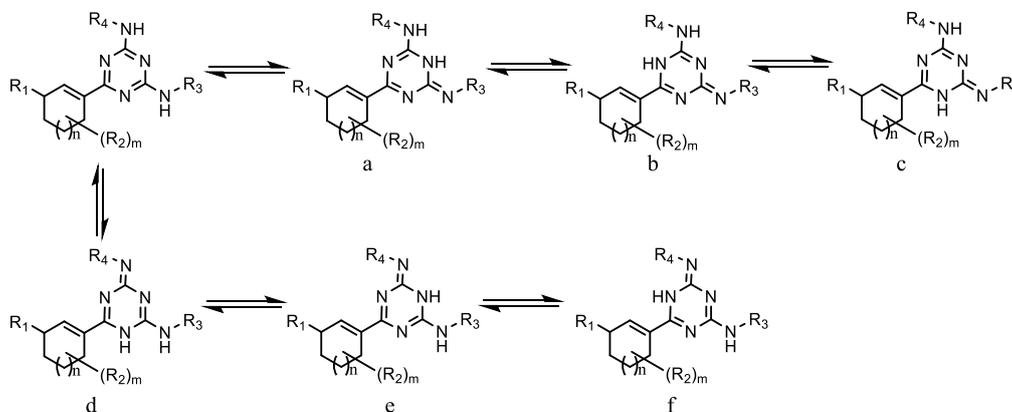
[0048] A determinação do excesso diastereomérico e/ou enantiomérico pode ser realizada utilizando uma variedade de técnicas analíticas, incluindo espectroscopia de RMN, cromatografia em coluna quiral e/ou polarimetria

óptica de acordo com protocolos de rotina familiares às pessoas versadas na técnica.

[0049] Os racematos podem ser usados como tal ou podem ser resolvidos em seus isômeros individuais. A resolução pode fornecer compostos estereoquimicamente puros ou misturas enriquecidas em um ou mais isômeros. Os métodos para separação de isômeros são bem conhecidos (cf. Allinger N. L. e Eliel E. L. em "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) e incluem métodos físicos, como cromatografia usando um adsorvente quiral. Isômeros individuais podem ser preparados na forma quiral a partir de precursores quirais. Alternativamente, os isômeros individuais podem ser quimicamente separados de uma mistura, formando sais diastereoméricos com um ácido quiral, como os enantiômeros individuais de ácido 10-canforossulfônico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, pirrolidona-5-ácido carboxílico, e similares, que cristalizam de forma fracionária os sais e depois liberam uma ou ambas as bases resolvidas, repetindo opcionalmente o processo, de modo a obter uma ou ambas substancialmente livres da outra; isto é, em uma forma com uma pureza óptica de, por exemplo, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5% em peso do estereoisômero desejado. Alternativamente, os racematos

podem ser ligados covalentemente a um composto quiral (auxiliar) para produzir diastereômeros que podem ser separados por cromatografia ou por cristalização fracionária, após o qual o auxiliar quiral é quimicamente removido para fornecer os enantiômeros puros, como é conhecido pela POSITA.

[0050] O termo "tautômero", conforme usado aqui, refere-se a isômeros constitucionais de compostos gerados pelo movimento rápido de um átomo em duas posições em uma molécula. Os tautômeros se interconvertem rapidamente, por exemplo, a forma enol e a forma cetona são tautômeros típicos. Por exemplo, alguns compostos aqui divulgados podem existir nas formas de a, b, c, d, e, f, etc., como mostrado na figura abaixo, ou seja, compostos nas formas de a, b, c, d, e, f são possíveis tautômeros do composto de Fórmula (I). O tautômero de sinalização e a mistura desses tautômeros em qualquer proporção estão todos incluídos nos compostos aqui descritos.



[0051] Um "sal farmacologicamente aceitável" pretende significar um sal de um ácido ou base livre de um composto de Fórmula (I) que é não-tóxico, tolerável biologicamente ou biologicamente adequado para administração ao indivíduo. Para exemplos, ver, de forma geral, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1 a 19, e Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl e Wermuth, Eds., Wiley-VCH e VHCA, Zurich, 2002.

[0052] Além disso, se um composto aqui descrito for obtido como um sal de adição de ácido, a base livre pode ser obtida basificando uma solução do sal de adição de ácido. Por outro lado, se o produto for uma base livre, um sal de adição de ácido, particularmente um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, pode ser produzido dissolvendo a base livre em um solvente adequado e tratando a solução com um ácido, de acordo com os procedimentos convencionais para a preparação sais de adição ácida de compostos básicos. A POSITA reconhecerá várias metodologias sintéticas que podem ser usadas sem experimentação indevida para preparar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e não tóxicos.

[0053] O termo "solvatos" significa formas de adição de solvente que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm

uma tendência a reter uma razão molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido, formando assim um solvato. Se o solvente é água, o solvato formado é um hidrato, quando o solvente é álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma molécula das substâncias nas quais a água retém seu estado molecular como H₂O, sendo essa combinação capaz de formar um ou mais hidratos, por exemplo, hemi-hidratos, mono-hidrato e di-hidrato, bem como hidratos variáveis.

[0054] Como usado aqui, os termos "grupo", "radical" e "fração" são sinônimos e se destinam a indicar grupos funcionais ou fragmentos de moléculas acopláveis a outros fragmentos de moléculas.

[0055] O termo "ingrediente ativo" é usado para indicar uma substância química que possui atividade biológica. Em algumas modalidades, um "ingrediente ativo" é uma substância química com utilidade farmacêutica. Nos Estados Unidos da América, a atividade farmacêutica prática pode ser estabelecida por ensaios pré-clínicos apropriados, seja *in vitro* ou *in vivo*. A atividade farmacêutica suficiente para ser aceita por uma agência reguladora, como a FDA nos EUA, é um padrão mais alto do que o ensaio pré-clínico. Um padrão tão alto de atividade farmacêutica, cujo sucesso geralmente não pode ser razoavelmente esperado a

partir dos resultados pré-clínicos, pode ser estabelecido por ensaios clínicos em humanos controlados, duplo cego, randomizados, apropriados e bem-sucedidos.

[0056] Os termos "tratando", "tratar" ou "tratamento" de uma doença ou distúrbio, no contexto de obtenção de benefício terapêutico, referem-se à administração de uma ou mais substâncias farmacêuticas, especialmente um composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo descrito aqui para um indivíduo que tem a doença ou distúrbio, ou tem um sintoma de uma doença ou distúrbio, ou tem uma predisposição para uma doença ou distúrbio, com o objetivo de curar, sarar, aliviar, amenizar, alterar, remediar, melhorar, reforçar ou afetar a doença ou distúrbio, os sintomas da doença ou distúrbio ou a predisposição para a doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer.

[0057] Os termos "tratar", "contatar" e "reagir", no contexto de uma reação química, significam adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve-se considerar que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram adicionados inicialmente, ou seja, pode haver um ou mais intermediários

que são produzidos na mistura que acabam levando à formação do produto indicado e/ou desejado.

[0058] O termo "quantidade eficaz", conforme aqui utilizado, refere-se a uma quantidade ou dose de um agente inibidor da mutação de IDH suficiente para geralmente trazer um benefício terapêutico em pacientes que necessitam de tratamento para uma doença ou distúrbio induzido pela mutação de IDH. Quantidades ou doses efetivas do ingrediente ativo da presente divulgação podem ser determinadas por métodos como modelagem, estudos de escalonamento de dose ou ensaios clínicos e levando em consideração fatores, por exemplo, o modo ou a via de administração ou entrega do fármaco, a farmacocinética do agente, a gravidade e o curso da doença ou distúrbio, a terapia anterior ou contínua do indivíduo, o estado de saúde e a resposta do indivíduo a medicamentos e o julgamento do médico assistente. Nos Estados Unidos da América, a determinação de doses efetivas é geralmente difícil de prever a partir de ensaios pré-clínicos. De fato, a dose é completamente imprevisível e a dose desenvolverá um novo regime de dosagem imprevisível após o uso inicial em um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado.

[0059] Uma dose exemplar está na faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 200 mg de agente ativo por kg de peso

corporal do indivíduo por dia, como cerca de 0,001 a 100 mg/kg/dia ou cerca de 0,01 a 35 mg/kg/dia ou cerca de 0,1 a 10 mg/kg por dia em unidades de dosagem única ou dividida (por exemplo, BID, TID, QID). Para um ser humano de 70 kg, um intervalo ilustrativo para uma quantidade de dosagem adequada é de cerca de 0,05 a cerca de 7 g/dia, ou cerca de 0,2 a cerca de 5 g/dia. Após a melhora da doença ou distúrbio do paciente, a dose pode ser ajustada para tratamento de manutenção. Por exemplo, a dosagem ou a frequência da administração, ou ambas, podem ser reduzidas em função dos sintomas, a um nível em que o efeito terapêutico desejado é mantido. Obviamente, se os sintomas foram aliviados para um nível apropriado, o tratamento pode cessar. Os pacientes podem, no entanto, exigir tratamento intermitente a longo prazo, após qualquer recorrência dos sintomas.

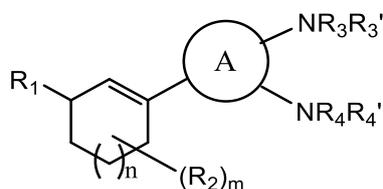
[0060] O termo "indivíduo", conforme usado aqui, significa mamíferos e não mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe de mamíferos, incluindo, entre outros, seres humanos; primatas não humanos, tais como chimpanzés e outros macacos e espécies de macacos; animais de fazenda, tais como gado, cavalos, ovelhas, cabras e suínos; animais domésticos, tais como coelhos, cães e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como ratos, camundongos e porquinhos da índia; e similares.

Exemplos de não mamíferos incluem, mas não estão limitados a, pássaros e similares. O termo "indivíduo" não indica uma idade ou sexo específico. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano.

[0061] Em geral, o termo "cerca de" é usado aqui para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor declarado por uma variação de 20%.

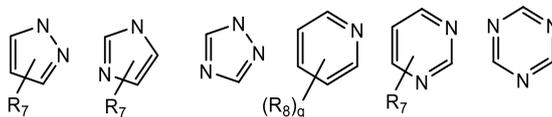
[0062] Os termos técnicos e científicos aqui utilizados e não definidos especificamente têm o significado comumente entendido pela POSITA ao qual a presente divulgação se refere.

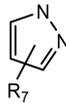
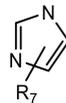
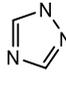
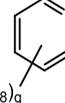
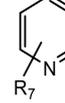
[0063] É fornecido um composto de fórmula (I):



(I)

e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e/ou solvatos, misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros dos mesmos, em que



A é escolhido dentre      , em que R₇ é escolhido dentre H, halo, -CN, -OH ou -NH₂; R₈ é escolhido dentre halo, -CN, -OH ou -NH₂; q é 1 ou 2;

R₁ é escolhido dentre H, -OH, halo, alquila C₁₋₆, alcoxila C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquila C₁₋₄), -N(alquila C₁₋₄)₂, oxo ou cicloalquila C₃₋₈;

cada um dos R₂ é independentemente escolhido dentre H, deutério, halo, -OH, -NH₂, -CN, -SH, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, oxo, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(alquila C₁₋₄), -COR₅, -NHCOR₅ ou heterociclila de 3 a 8 membros; em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₈ ou heterociclila de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos entre deutério, halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquila C₁₋₄), -N(alquila C₁₋₄)₂ ou alcoxila C₁₋₆; ou dois R₂, que se ligam ao mesmo átomo de carbono, juntamente com o átomo de carbono, estão ligados para formar um cicloalquila de 3 a 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais halo ou deutério;

R₃, R₃', R₄ e R₄' são independentemente escolhidos de H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila de 3 a 12 membros, fenila, heteroarila de 5 a 12 membros, -C(O)R₅, -OR₅ ou -NHR₅, em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 12 membros é opcionalmente substituída com um ou mais R₆; em que R₃, R₃', R₄ e R₄' não

são H simultaneamente; desde que quando um de R₃ e R₄ seja fenila opcionalmente substituído ou heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, o outro seja -OR₅ ou -NHR₅;

ou R₃ e R₃' são independentemente escolhidos de H, alquil C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂, heterociclila de 3 a 12 membros, fenila, heteroarila de 5 a 12 membros, -C(O)R₅, -OR₅ ou -NHR₅, em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila de 3 a 12 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 12 membros é opcionalmente substituída com um ou mais R₆; R₄ e R₄', juntamente com o átomo N, estão ligados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituído por um ou mais R₆;

R₅ é escolhido dentre alquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₈, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente escolhidos dentre halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂ ou alcoxila C₁₋₆;

cada um de R₆ é escolhido independentemente de deutério, halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, em que cada um dos referidos alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído

por um ou mais grupos independentemente escolhido dentre halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquinila C₂₋₆ ou alquila C₁₋₆;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é 0, 1 ou 2.

[0064] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₁ é escolhido dentre H, -OH ou halo.

[0065] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₁ é escolhido dentre -OH ou halo.

[0066] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₁ é -OH.

[0067] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₁ é halo escolhido dentre F, Cl ou Br. Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₁ é F.

[0068] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), os dois R₂, que se ligam ao mesmo átomo de carbono, juntamente com o átomo de carbono, são ligados para formar um cicloalquila de 3 a 5 membros opcionalmente substituído por um ou mais F.

[0069] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), os dois R₂, que se ligam ao mesmo átomo de carbono, juntamente com o átomo de carbono, são ligados para formar um ciclopropila.

[0070] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₂ é independentemente escolhido

dentre H, deutério, halo, -OH, -NH₂, -CN, -SH, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, oxo, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅) (alquila C₁₋₄), -NHCOR₅ ou heterociclila de 3 a 8 membros.

[0071] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₂ é independentemente escolhido dentre H, deutério, halo, -OH, -NH₂, -CN, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, oxo, -OR₅, -NHR₅, ou -N(R₅) (alquil C₁₋₄).

[0072] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₂ é independentemente escolhido dentre H, deutério, halo, alquil C₁₋₆ ou haloalquila C₁₋₆.

[0073] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₂ é independentemente escolhido dentre halo, como F, Cl ou Br.

[0074] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₂ é F.

[0075] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 0, 1, 2, 3 ou 4.

[0076] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 0, 1 ou 2.

[0077] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 1. Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 2. Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 3. Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), m é 4.

[0078] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 e R_4 são independentemente escolhidos dentre alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-12} , heterociclila de 3 a 12 membros, fenila, heteroarila de 5 a 12 membros, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ ou $-NHR_5$, em que cada um dos referidos alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-12} , heterociclila, fenila ou heteroarila de 3 a 12 membros é opcionalmente substituído com um ou mais R_6 ; R_3' e R_4' são independentemente escolhidos dentre H ou alquila C_{1-6} .

[0079] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3' e R_4' são ambos H.

[0080] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 e R_4 são independentemente escolhidos dentre alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-12} ou heterociclila de 3 a 12 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais R_6 ; R_3' e R_4' são ambos H.

[0081] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 e R_4 são independentemente escolhidos dentre alquila C_{1-6} substituído com um ou mais halo, heteroarila de 5 a 12 membros substituído por haloalquila C_{1-6} , ou $-OR_5$; R_3' e R_4' são ambos H.

[0082] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 e R_4 são independentemente escolhidos dentre alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com um ou mais halo; R_3' e R_4' são ambos H.

[0083] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 é heteroarila de 5 a 12 membros substituído com haloalquila C_{1-6} , R_4 é alcoxila C_{1-6} ; R_3' e R_4' são ambos H.

[0084] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 é heteroarila de 5 a 7 membros substituído por CF_3 , R_4 é alcoxila C_{1-6} ; R_3' e R_4' são ambos H.

[0085] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_3 é escolhido dentre H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por haloalquila C_{1-6} , ou heteroarila de 5 a 12 membros opcionalmente substituído por haloalquila C_{1-6} ; R_3 é H; R_4 e R_4' , juntamente com o átomo N, estão ligados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos dentre halo, -OH ou haloalquila C_{1-6} .

[0086] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_5 é alquila C_{1-6} ou cicloalquila C_{3-8} .

[0087] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R_5 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com um ou mais halo.

[0088] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R_6 é escolhido independentemente de deutério, halo, -CN, -OH, -NH₂, alcoxila C_{1-6} , alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, em que

cada um dos referidos alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais halo.

[0089] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₆ é escolhido independentemente de deutério, halo, -OH, alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros.

[0090] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₆ é escolhido independentemente dentre deutério, halo, -CN, -OH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₈.

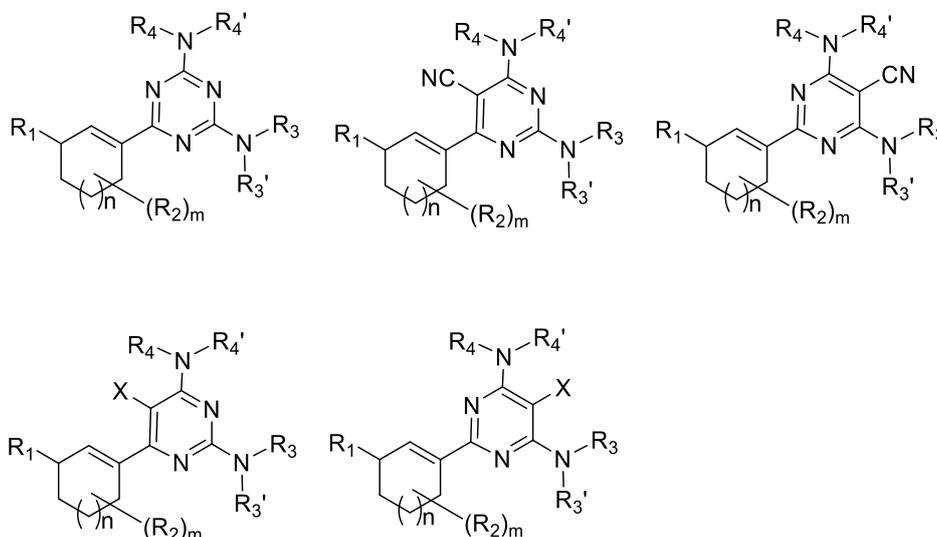
[0091] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), cada um de R₆ é independentemente escolhido dentre deutério, halo ou haloalquila C₁₋₆.

[0092] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), n é 1.

[0093] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₇ e R₈ são independentemente escolhidos dentre halo ou -CN.

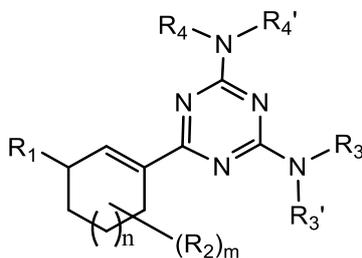
[0094] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), R₇ e R₈ são independentemente escolhidos dentre F ou -CN.

[0095] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), o composto de fórmula (I) é escolhido dentre



em que X é halo; R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I).

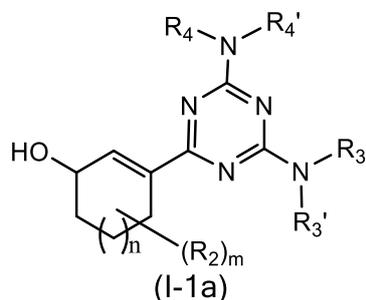
[0096] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (I) é a fórmula (I-1), em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I),



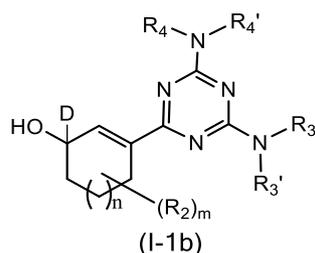
(I-1).

[0097] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (I) é a fórmula (I-1a), em que R_2 ,

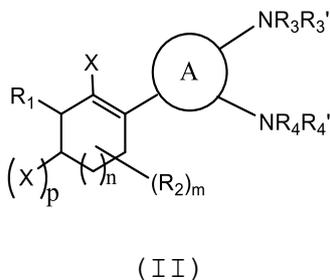
R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I),



[0098] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (I) é a fórmula (I-1b), em que R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I)



[0099] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (I) é a fórmula (II), em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , n e A são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2,



[00100] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), X é F.

[00101] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), R₁ é F.

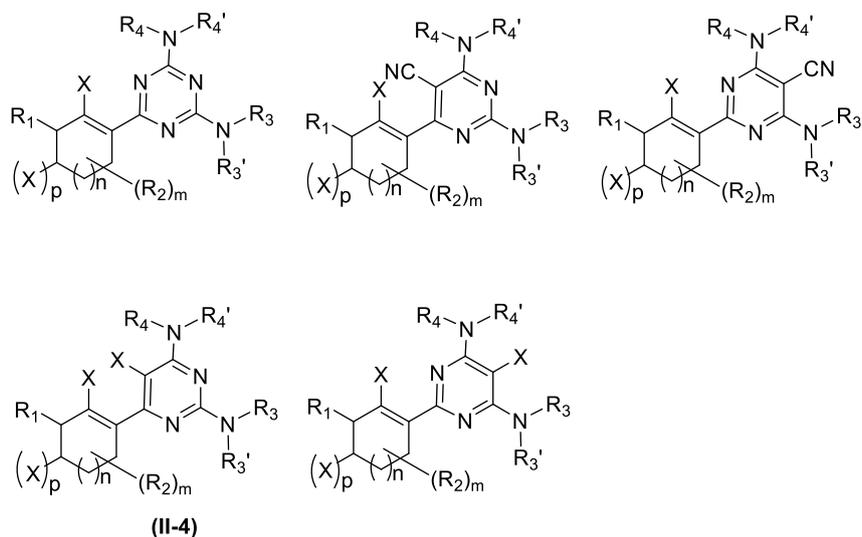
[00102] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), R₁ é -OH.

[00103] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), p é 0.

[00104] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), p é 1.

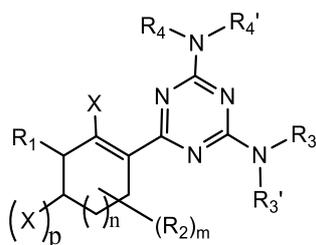
[00105] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II), p é 2.

[00106] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (II) é escolhida dentre

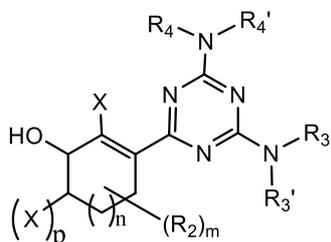


em que R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2.

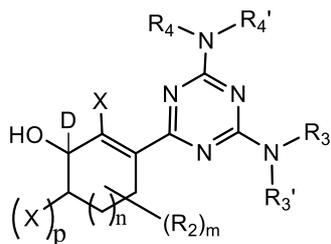
[00107] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (II) é a fórmula (II-1), em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2,



[00108] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (II) é a fórmula (II-1a), em que R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2,



[00109] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (II) é a fórmula (II-1b), em que R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2,



[00110] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), X é F.

[00111] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), R₁ é F.

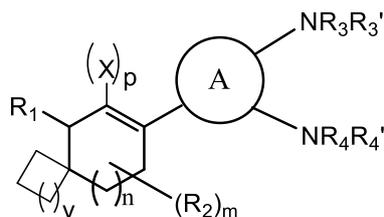
[00112] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), R₁ é -OH.

[00113] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), p é 0.

[00114] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), p é 1.

[00115] Em algumas modalidades do composto de fórmula (II-1) a fórmula (II-5), p é 2.

[00116] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (I) é a fórmula (III), em que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, n e A são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; v é 0, 1 ou 2,



(III)

[00117] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), X é F.

[00118] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), R_1 é F.

[00119] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), R_1 é -OH.

[00120] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), p é 0.

[00121] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), p é 1.

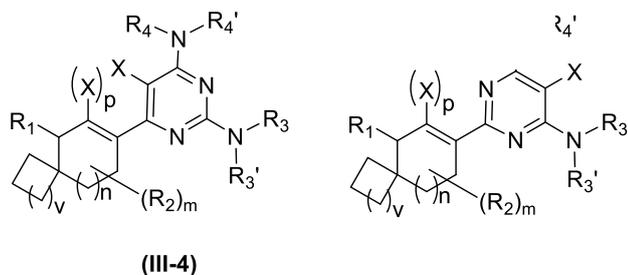
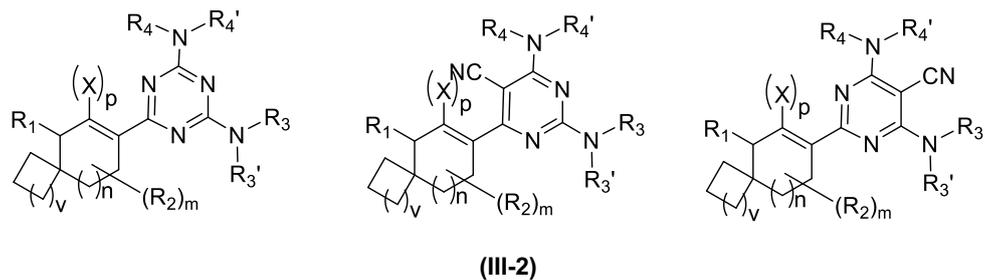
[00122] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), p é 2.

[00123] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), v é 0.

[00124] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), v é 1.

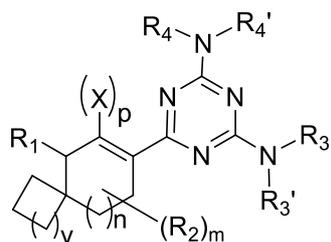
[00125] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III), v é 2.

[00126] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (III) é escolhida entre



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; v é 0, 1 ou 2.

[00127] Em algumas modalidades do composto de fórmula (I), a fórmula (III) é a fórmula (III-1), em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m e n são como definidos no composto de fórmula (I); X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; v é 0, 1 ou 2,



[00128] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), X é F.

[00129] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), R_1 é F.

[00130] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), R_1 é -OH.

[00131] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), p é 0.

[00132] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), p é 1.

[00133] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), p é 2.

[00134] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), v é 0.

[00135] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), v é 1.

[00136] Em algumas modalidades do composto de fórmula (III-1) a fórmula (III-5), v é 2.

[00137] Também é fornecido um composto escolhido dentre os compostos 1 a 87, 89 a 184, 186 a 301, conforme numerado na seção experimental, e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00138] Em outro aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica, compreendendo um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e opcionalmente compreendendo pelo menos um excipiente farmacologicamente

aceitável (por exemplo, um veículo farmacêuticamente aceitável).

[00139] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de uma doença induzida pela mutação de IDH em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade uma quantidade de um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo eficaz para inibir o aumento do ácido α -hidroxiglutárico (2HG) induzido pela mutação de IDH no referido indivíduo.

[00140] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de uma doença induzida pela mutação de IDH em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade uma quantidade de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável (por exemplo, um veículo farmacêuticamente aceitável) eficaz para inibir o aumento do ácido α -hidroxiglutárico (2HG) induzido pela mutação de IDH no referido indivíduo.

[00141] Em outro aspecto, é fornecida a utilização de um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacêuticamente

aceitável deste descrito aqui para o tratamento de uma doença induzida pela mutação de IDH por inibição do aumento de ácido α -hidroxiglutárico (2HG) induzido por mutação de IDH em um indivíduo.

[00142] Em outro aspecto, é fornecida uma utilização de um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos descritos aqui) e/ou um sal farmacologicamente aceitável deste descrito aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença induzida por mutação de IDH.

[00143] Em algumas modalidades, a mutação de IDH é uma mutação no gene IDH1.

[00144] Em algumas modalidades, a mutação de IDH é uma mutação no gene IDH2.

[00145] Em algumas modalidades, a mutação de IDH é uma mutação no gene IDH1-R132H ou IDH2-R140Q.

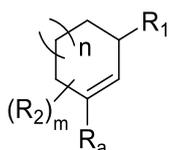
[00146] Em algumas modalidades, a doença induzida pela mutação de IDH é câncer.

[00147] Em algumas modalidades, o câncer é escolhido dentre câncer sólido, neurogliocitoma ou tumor maligno hematológico, como leucemia, linfoma ou mieloma.

[00148] Em algumas modalidades, o câncer é escolhido dentre leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (APL), glioblastoma (GBM), síndrome mielodisplásica (MDS), neoplasias mielodoliterativas (MPN),

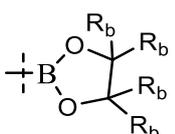
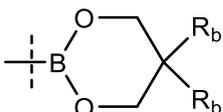
neoplasias mieloproliterativas (MPN), colangiocarcinoma, tais como colangiocarcinoma intra-hepático (IHCC) condrossarcoma, tumor de células gigantes, câncer intestinal, melanoma, câncer de pulmão ou linfoma não-Hodgkin (NHL).

[00149] Em outro aspecto, é fornecido um composto de fórmula (IV) e/ou um sal do mesmo, e/ou misturas racêmicas ou enantiômeros dos mesmos, que podem ser utilizados na fabricação dos compostos de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos compostos aqui descrito),

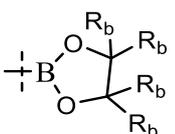
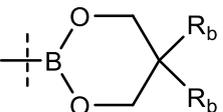


(IV)

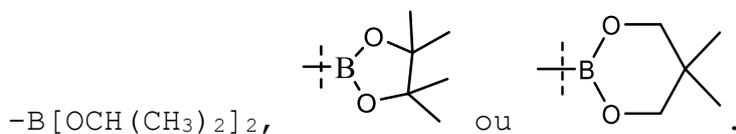
em que R₁, R₂, m e n são como definidos no composto de fórmula (I); R_a é escolhido dentre halo, -OS(O)₂CF₃,

-B(OH)₂, -B(O-alquila C₁₋₆)₂,  ou ; R_b é H ou alquila C₁₋₆.

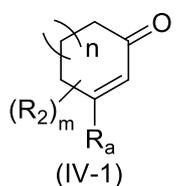
[00150] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), R_a é escolhido dentre -B(OH)₂, -B(O-alquila

C₁₋₆)₂,  ou ; R_b é H ou alquila C₁₋₆.

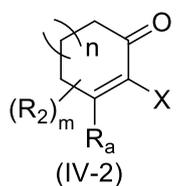
[00151] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), R_a é escolhido dentre $-B(OH)_2$, $-B(OCH_3)_2$,



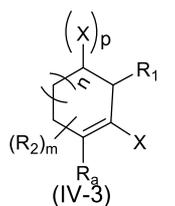
[00152] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), a fórmula (IV) é a fórmula (IV-1), em que m é 0, 1 ou 2;



[00153] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), a fórmula (IV) é a fórmula (IV-2), em que X é halo; m é 0, 1 ou 2;



[00154] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), a fórmula (IV) é a fórmula (IV-3), em que X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2;



[00155] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), R_1 é -OH ou oxo.

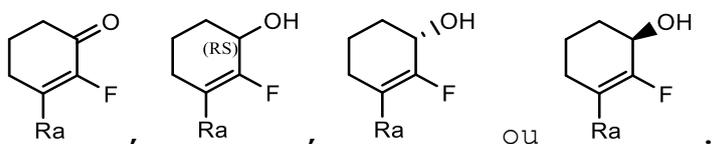
[00156] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), X é F.

[00157] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), p é 0.

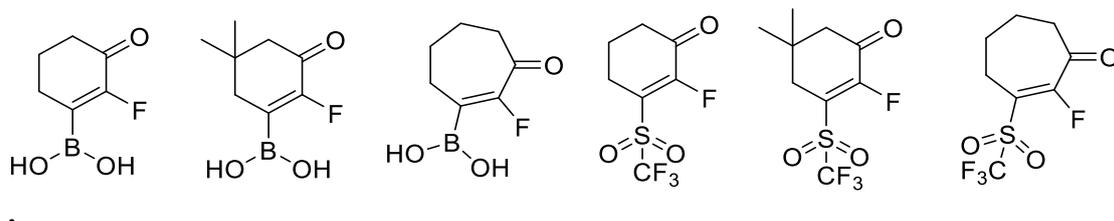
[00158] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), p é 1.

[00159] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), p é 2.

[00160] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), o composto de fórmula (IV) é escolhido dentre



[00161] Em algumas modalidades do composto de fórmula (IV), o composto de fórmula (IV) é escolhido dentre



Métodos Sintéticos Gerais para Modalidades Divulgadas

[00162] O composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ser sintetizado a partir de material de partida disponível comercialmente por métodos bem conhecidos na técnica,

tomados em conjunto com a divulgação neste pedido de patente. Os desenhos 1 a 6 ilustram métodos gerais para a preparação dos compostos aqui descritos.

[00163] Como mostrado na Figura 1, a reação de substituição de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina por uma amina substituída por R_3 e R_3' fornece composto de fórmula 1-1. A reação de substituição do composto de fórmula 1-1 com uma amina substituída por R_4 e R_4' fornece o composto de fórmula 1-2. A reação de acoplamento de Suzuki do composto de fórmula 1-2 com um intermediário representado pela fórmula (IV) sob a catálise de um reagente de paládio adequado fornece um composto de fórmula (I-1) como descrito aqui, em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m e n são como aqui definidos. A reação de acoplamento CC catalisada por Pd pode ser realizada em condições adequadas, e o solvente usado pode ser selecionado a partir de solventes polares como 1,4-dioxano, DMF, THF, uma mistura de 1,4-dioxano e água e similares, a base utilizada pode ser selecionada dentre CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 e similares, e o catalisador usado pode ser selecionado a partir de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ e similares.

[00164] Como mostrado no Esquema 2, a reação de acoplamento Suzuki do composto de fórmula 1-1 com um intermediário representado pela fórmula (IV) sob a catálise de um reagente de paládio adequado produz o composto de

fórmula 2-1. A reação de substituição do composto de fórmula 2-1 por uma amina substituída por R_4 e R_4' fornece um composto de fórmula (I-1) como descrito aqui, em que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m e n são como aqui definidos.

[00165] Como mostrado no Esquema 3, a reação de acoplamento da Suzuki do composto de fórmula 1-2 com um intermediário representado pela fórmula (IV-1) sob a catálise de um reagente de paládio adequado fornece composto de fórmula 3-1. A reação de acoplamento CC catalisada por Pd pode ser realizada em condições adequadas, e o solvente usado pode ser selecionado dentre solventes polares como 1,4-dioxano, DMF, THF, uma mistura de 1,4-dioxano e água e similares, a base utilizada pode ser selecionada dentre Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 e similares, e o catalisador usado pode ser selecionado a partir de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e similares. A redução do composto de fórmula 3-1 fornece o composto de fórmula (I-1a) como aqui descrito.

[00166] Como mostrado no Esquema 4, a reação de acoplamento da Suzuki do composto de fórmula 1-1 com um intermediário representado pela fórmula (IV-1) sob a catálise de um reagente de paládio adequado produz o composto de fórmula 4-1. A redução do composto de fórmula 4-1 fornece o composto de fórmula 4-2. A reação de substituição do composto de fórmula 4-2 com uma amina

substituída por R_4 e R_4' dá um composto de fórmula (I-1a) como descrito aqui.

[00167] Como mostrado no Esquema 5, a reação de acoplamento da Suzuki do composto de fórmula 1-2 com um intermediário representado pela fórmula (IV-2) sob a catálise de um reagente de paládio adequado fornece composto de fórmula 5-1. A halogenação do composto de fórmula 5-1 usando um reagente de halogenação, como NFSI e similares, na presença de uma base, tal como LiHMDS, KHMDS, LDA e similares, e em solventes polares adequados, tais como THF, DCM e similares, resulta no composto de fórmula 5-2. A redução do composto de fórmula 5-2 fornece o composto de fórmula (II-1a) como aqui descrito.

[00168] Como mostrado no Esquema 6, o composto de fórmula 3-1 reage com um reagente deuterador como NaBD_4 , borano deuterado e similares, produz um composto de fórmula (I-1b) como aqui descrito.

[00169] Os substituintes dos compostos assim obtidos podem ser ainda modificados para fornecer outros compostos desejados. As transformações de química sintética são descritas, por exemplo, em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser e M. Fieser, *Reagentes de Fieser e Fieser para Síntese Orgânica*, John Wiley e Sons (1994); e L. Paquette, ed., *Encyclopedia*

of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons (1995) e suas edições subsequentes.

[00170] Antes da utilização, o composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo aqui descrito pode ser purificado por cromatografia em coluna, cromatografia líquida de alta eficiência, cristalização ou outros métodos adequados.

Composições Farmacêuticas e Utilidade Prática

[00171] O composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos descritos aqui) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo descrito aqui é usado, sozinho ou em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais, para formular composições farmacêuticas. Uma composição farmacêutica compreende: (a) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo aqui descrito; e (b) um excipiente farmacêuticamente aceitável (por exemplo, um veículo farmacêuticamente aceitável).

[00172] Um veículo farmacêuticamente aceitável se refere a um veículo que é compatível com os ingredientes ativos da composição (e em algumas modalidades, capaz de estabilizar os ingredientes ativos) e não é prejudicial para o indivíduo a ser tratado. Por exemplo, agentes solubilizantes, como ciclodextrinas (que formam complexos específicos e mais solúveis com o composto de fórmula (I)

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo descrito aqui), podem ser utilizados como excipientes farmacêuticos para a entrega dos ingredientes ativos. Exemplos de outros veículos incluem dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, celulose, lauril sulfato de sódio e pigmentos como o DeC Yellow # 10. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados são divulgados em Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, um texto de referência padrão na técnica.

[00173] Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos aqui descritos) e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ser administrado de várias maneiras conhecidas, como oralmente, topicamente, retalmente, parenteralmente, por inalação spray ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral", conforme aqui utilizado, inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraniana.

[00174] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode ser preparada na forma de comprimido, cápsula, saqueta, drageia, pó, grânulo, loção, pó para reconstituição, preparação líquida ou supositório. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica

compreendendo um composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é formulada para infusão intravenosa, administração tópica ou administração oral.

[00175] Uma composição oral pode ser qualquer forma de dosagem aceitável por via oral, incluindo, mas não se limitando a, comprimidos, cápsulas, emulsões e suspensões, dispersões e soluções aquosas. Os veículos comumente usados para comprimidos incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, também são normalmente adicionados aos comprimidos. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões ou emulsões aquosas são administradas por via oral, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agentes emulsificantes ou de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes podem ser adicionados.

[00176] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode estar presente em uma quantidade de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 e 500 mg em um comprimido. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode estar presente em

uma quantidade de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 e 500 mg em uma cápsula.

[00177] Uma composição injetável estéril (por exemplo, suspensão aquosa ou oleaginosa) pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes adequados (tais como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. O intermediário injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo, tal como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes farmacologicamente aceitáveis que podem ser empregados estão manitol, água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão (por exemplo, mono- ou di-glicerídeos sintéticos). Os ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeos, são úteis no intermediário dos injetáveis, assim como os óleos naturais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, como o azeite ou o óleo de mamona, especialmente nas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, ou carboximetilcelulose ou agentes dispersantes semelhantes.

[00178] Uma composição de inalação pode ser preparada de acordo com técnicas bem conhecidas na arte de formulação farmacêutica e pode ser preparada como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecido na arte.

[00179] Uma composição tópica pode ser formulada na forma de óleo, creme, loção, pomada e similares. Os veículos adequados para a composição incluem óleos vegetais ou minerais, petrolato branco (parafina macia branca), gorduras ou óleos de cadeia ramificada, gorduras animais e álcoois de alto peso molecular (maior que C12). Em algumas modalidades, o veículo farmacêuticamente aceitável é aquele em que o ingrediente ativo é solúvel. Emulsificantes, estabilizadores, umectantes e antioxidantes também podem ser incluídos, bem como agentes que conferem cor ou fragrância, se desejado. Além disso, podem ser empregados intensificadores de penetração transdérmica nessas formulações tópicas. Exemplos de tais intensificadores podem ser encontrados nas Patentes US 3.989.816 e 4.444.762.

[00180] Os cremes podem ser formulados a partir de uma mistura de óleo mineral, cera de abelha auto-emulsificante e água na qual é misturado o ingrediente

ativo, dissolvido em uma pequena quantidade de óleo, tal como óleo de amêndoa. Um exemplo desse creme é aquele que inclui, em peso, cerca de 40 partes de água, cerca de 20 partes de cera de abelha, cerca de 40 partes de óleo mineral e cerca de 1 parte de óleo de amêndoa. Pomadas podem ser formuladas misturando uma solução do ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como óleo de amêndoa, com parafina macia quente e deixando a mistura esfriar. Um exemplo de uma pomada é aquela que inclui cerca de 30% em peso de óleo de amêndoa e cerca de 70% em peso de parafina macia branca.

[00181] Ensaios *in vitro* adequados podem ser utilizados para avaliar a utilidade prática do composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo aqui descrito, na inibição da mutação de IDH. O composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ainda ser examinado quanto à utilidade prática adicional no tratamento de câncer por ensaios *in vivo*. Por exemplo, o composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ser administrado a um animal (por exemplo, um modelo de camundongo) com câncer e seus efeitos terapêuticos podem ser acessados. Se os resultados pré-clínicos forem bem-sucedidos, a faixa de dosagem e a via de

administração para animais, tais como humanos, podem ser projetadas.

[00182] O composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ser demonstrado ter utilidade prática pré-clínica suficiente para merecer ensaios clínicos que se espera demonstrar um efeito terapêutico ou profilático benéfico, por exemplo, em indivíduos com câncer.

[00183] Como aqui utilizado, o termo "câncer" se refere a um distúrbio celular caracterizado por proliferação celular descontrolada ou desregulada, diferenciação celular diminuída, capacidade inadequada de invadir o tecido circundante e/ou capacidade de estabelecer novo crescimento em locais ectópicos. O termo "câncer" inclui, mas não está limitado a, tumores sólidos e neoplasias hematológicas. O termo "câncer" abrange doenças da pele, tecidos, órgãos, ossos, cartilagens, sangue e vasos. O termo "câncer" abrange ainda cânceres primários e metastáticos.

[00184] Exemplos não limitativos de tumores sólidos incluem câncer de pâncreas; câncer de bexiga; câncer colorretal; câncer de mama, incluindo câncer de mama metastático; câncer de próstata, incluindo câncer de próstata dependente de andrógeno e independente de andrógeno; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma

de células renais metastático; câncer hepatocelular; câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC) e adenocarcinoma do pulmão; câncer de ovário, incluindo, por exemplo, câncer epitelial progressivo ou peritoneal primário; câncer cervical; câncer de intestino; câncer de esôfago; câncer da cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; câncer de pele, incluindo, por exemplo, melanoma maligno; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto e astrocitoma anaplásico adulto; câncer nos ossos; sarcoma de tecidos moles; e carcinoma da tireóide.

[00185] Exemplos não limitativos de neoplasias hematológicas incluem leucemia mielóide aguda (LMA); leucemia mielóide crônica (LMC), incluindo fase acelerada da LMC e da LMC (LMC-BP); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crônica (LLC); linfoma de Hodgkin; linfoma não Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma de células do manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicas (SMD), incluindo anemia refratária (AR),

anemia refratária com siderblastos em anel (RARS), anemia refratária com excesso de explosões (RAEB) e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

[00186] Em alguma modalidade, exemplos de neoplasias hematológicas incluem leucemia, como leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e leucemia mielóide crônica (LMC); mieloma múltiplo (MM); e linfoma, tal como linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de células do manto (MCL), linfoma folicular, linfoma de células B, linfoma de células T e linfoma difuso de grandes células B (DLBCL).

[00187] O composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo aqui descrito pode ser usado para obter um efeito terapêutico ou profilático benéfico, por exemplo, em indivíduos com câncer.

[00188] Além disso, o composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos descritos aqui) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui pode ser usado em combinação com ingredientes ativos adicionais no tratamento de câncer. Os ingredientes ativos adicionais podem ser co-administrados separadamente com o composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui ou incluído com esse ingrediente em uma composição farmacêutica de acordo com a divulgação, tal

como um medicamento combinado de dose fixa. Em uma modalidade exemplar, ingredientes ativos adicionais são aqueles que são conhecidos ou descobertos como eficazes no tratamento de doenças induzidas pela mutação de IDH, como outro inibidor de IDH mutante ou um composto ativo contra outro alvo associado à doença em particular. A combinação pode servir para aumentar a eficácia (por exemplo, incluindo na combinação um composto que potencializa a potência ou a eficácia do composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui), diminuir um ou mais efeitos colaterais, ou diminuir a dose requerida do composto de fórmula (I) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo aqui descrito.

[00189] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) (por exemplo, qualquer um dos descritos aqui) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo descrito aqui é administrado em conjunto com um agente antineoplásico. Como aqui utilizado, o termo "agente antineoplásico" se refere a qualquer agente que é administrado a um indivíduo com câncer para fins de tratamento do câncer. Exemplos não limitativos de agentes antineoplásicos incluem: radioterapia; imunoterapia; agentes quimioterapêuticos prejudiciais ao DNA; e agentes quimioterapêuticos que interrompem a replicação celular.

[00190] Exemplos não limitativos de agentes quimioterapêuticos prejudiciais ao DNA incluem inibidores da topoisomerase I (por exemplo, irinotecano, topotecano, camptotecina e análogos ou metabólitos do mesmo, e doxorubicina); inibidores da topoisomerase II (por exemplo, etoposido, teniposido, mitoxantrona, idarubicina e daunorubicina); agentes alquilantes (por exemplo, melfalano, clorambucil, bussulfano, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C e ciclofosfamida); intercaladores de DNA (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina e carboplatina); intercaladores de DNA e geradores de radicais livres, como bleomicina; e miméticos de nucleosídeos (por exemplo, 5-fluorouracil, capecitibina, gencitabina, fludarabina, citarabina, azacitidina (VIDAZA®); mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiureia).

[00191] Os agentes quimioterapêuticos que interrompem a replicação celular incluem: paclitaxel, docetaxel e análogos relacionados; vincristina, vinblastina e análogos relacionados; talidomida e análogos relacionados (por exemplo, CC-5013 e CC-4047); inibidores de proteína tirosina quinase (por exemplo, mesilato de imatinibe e gefitinibe); inibidores de proteassoma (por exemplo, bortezomibe); inibidores de NF-kappa B, incluindo

inibidores de I kappa B cinase; anticorpos que se ligam a proteínas superexpressas em cânceres e, assim, regulam a replicação celular (por exemplo, trastuzumabe, rituximabe, cetuximabe e bevacizumabe); e outros inibidores de proteínas ou enzimas que se sabe serem regulados, superexpressos ou ativados em cânceres, cuja inibição regula negativamente a replicação celular.

EXEMPLOS

[00192] Os exemplos abaixo pretendem ser exemplares e não devem ser considerados limitativos de forma alguma. Foram feitos esforços para garantir a precisão em relação aos números utilizados (por exemplo, quantidades, temperatura etc.), mas alguns erros e desvios experimentais devem ser considerados. Salvo indicação em contrário, as partes são partes em peso, a temperatura é em graus centígrados e a pressão é igual ou próxima à atmosférica. Todos os dados de MS foram determinados pelo agilent 6120 ou agilent 1100. Todos os dados de RMN foram gerados usando uma máquina Varian 400-MR. Todos os reagentes, exceto intermediários, utilizados nesta invenção estão disponíveis comercialmente. Todos os nomes de compostos, exceto os reagentes, foram gerados por Chemdraw 12.0.

[00193] Se houver qualquer átomo com valência(s) vazia(s) em qualquer uma das estruturas divulgadas neste

documento, a(s) balança(s) vazia(s) é(são) o(s) átomo(s) de hidrogênio que é(são) omitidos para fins de conveniência.

[00194] No presente pedido, no caso de inconsistência da estrutura e nome de um composto, quando os dois são dados para o composto, ele está sujeito à estrutura do composto, a menos que o contexto mostre que a estrutura do composto está incorreto e o nome está correto.

[00195] Nos exemplos a seguir, as abreviações abaixo são usadas:

| | |
|-------------------------------------|---|
| AcOK | Acetato de potássio |
| BAST | Trifluoreto de bis(2-metoxietil) amino enxofre |
| BINAP | (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno |
| t-BuONa | Terc-butóxido de sódio |
| (n-Bu ₃ Sn) ₂ | 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestanano |
| (S)-CBS | (S)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborolo |
| CD ₃ OD | metanol-d ₄ |
| DAST | Trifluoreto de dietilamino enxofre |
| DCM | Diclorometano |
| DIEA | N,N-di-isopropiletilamina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO-d ₆ | dimetil sulfóxido-d ₆ |
| EA/EtOAc | acetato etila |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| EtOH | etanol |
| Et ₂ Zn | dietil zinco |
| g | Gramas |
| HC(OMe) ₃ | trimetil ortoformato |
| L | litro |
| LiHMDS | bis(trimetilsilil)amida de lítio |

| | |
|--|---|
| M | mol/L |
| MeOH | metanol |
| MeCN | Acetonitrila |
| mg | miligrama |
| mL | Mililitro |
| mmol | milimol |
| Mol | Mol |
| NaBH(OAc) ₃ | Triacetoxiborohidreto de sódio |
| NaOMe | metóxido de sódio |
| NaOEt | Etóxido de sódio |
| NCS | N-clorossuccinimida |
| NFSI | N-fluorobenzenossulfonimida |
| PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) |
| Pd ₂ (dba) ₃ | tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) |
| Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) |
| Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ | Complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) e diclorometano |
| Pd(PPh ₃) ₄ | tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) |
| PE | Éter de petróleo |
| Selectfluor® | bis(tetrafluoroborate)de 1-clorometil-4-fluoro-1,4- diazoniabicyclo[2.2.2]octano, |
| TBAF | Fluoreto de tetrabutílamônio |
| TBSOTf | terc-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| Tf ₂ O | Anidrido trifluorometanossulfônico |
| THF | tetrahidrofurano |
| TsOH·H ₂ O | ácido 4-metilbenzenossulfônico monohidratado |

Exemplo 1

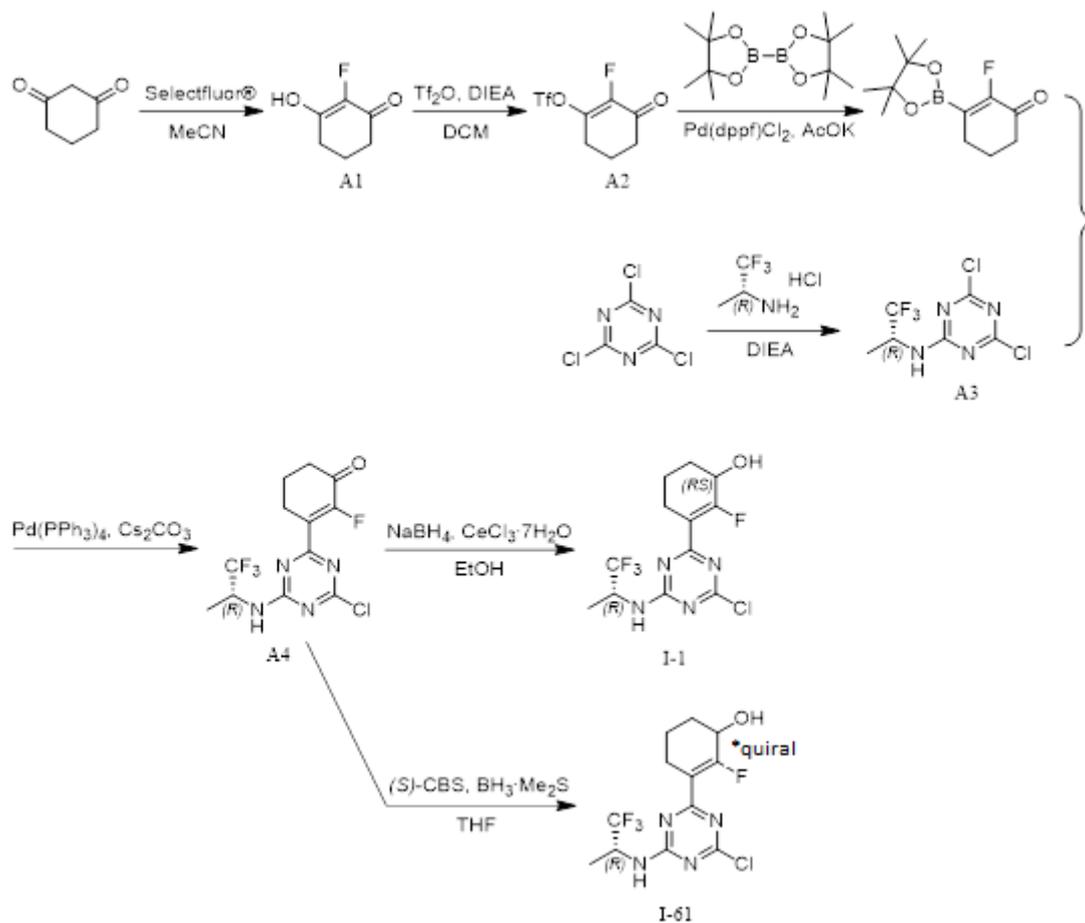
Preparação de intermediários

Intermediário I-1

3-(4-cloro-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclohex-2-en-1-ol e

Intermediário I-61

(*) 3-(4-cloro-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ol



(A) 2-fluoro-3-hidroxiciclo-hex-2-en-1-ona (A1)

[00196] Uma mistura de ciclo-hexano-1,3-diona (30 g, 268 mmol) e Selectfluor® (94,8 g, 268 mmol) em MeCN (1,2 L) foi agitada a 70 °C por 96 horas sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, a mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM (1,2 L) e filtrado.

O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto A1 como um sólido branco (7,7 g, rendimento: 22%). MS (m/z): 131,1 [M + H]⁺

(B) Trifluorometanossulfonato de 2-fluoro-3-oxociclohex-1-en-1-ila (A2)

[00197] Sob atmosfera de nitrogênio, o composto A1 (208 mg, 1,6 mmol) foi dissolvido em DCM e resfriado a 0 °C. Então, DIEA (415 mg, 3,2 mmol) e Tf₂O (540 mg, 1,92 mmol) foram adicionados a 0 °C e a mistura foi agitada por 2 horas a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. Depois de concluída a reação, foi extinta pela adição de água e extraída com DCM. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto A2 como um óleo amarelo (220 mg, rendimento: 52,5%). MS (m/z): 263,0 [M + H]⁺

(C) (R)-4,6-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina (A3)

[00198] Uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (9,1 g, 49,3 mmol) em THF seco foi resfriada a 0 °C e cloridrato de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (7,37 g, 49,3 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi ajustada para pH = 7 pela adição

de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto A3 como um óleo incolor (7,8 g, rendimento: 60,6%). MS (m/z): 260,9 [M + H]⁺

(D) (R)-3-(4-cloro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ona (A4)

[00199] Sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura do composto A2 (4,0 g, 15,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,3 g, 16,8 mmol), AcOK (3,8 g, 38,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,63 g, 0,77 mmol) em 1,4-dioxano (40 mL) foi agitado em refluxo por 2 horas. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida foi adicionado o composto A3 (4,0 g, 15,3 mmol), Cs₂CO₃ (14,4 g, 38,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,89 g, 0,77 mmol) e água (8 mL) em sequência. A reação foi agitada a 80 °C por mais 2 horas. Depois que a reação foi concluída, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto A4 como um sólido branco (0,8 g, rendimento: 15,4%). MS (m/z): 339,0 [M + H]⁺

(E) 3-(4-cloro-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ol (I-1)

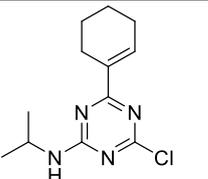
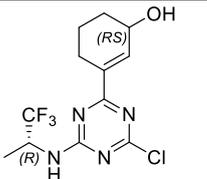
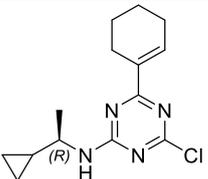
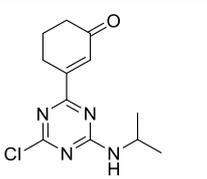
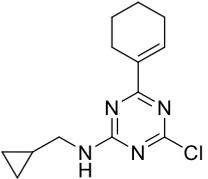
[00200] A um balão foram adicionados o composto A4 (1150 mg, 3,41 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (1269 mg, 3,41 mmol) e EtOH (20 mL). A mistura foi arrefecida a 0 °C, foi adicionado NaBH_4 (130 mg, 3,41 mmol) e a mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL) e água (50 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi coletada, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar I-1 como um sólido branco (800 mg, rendimento: 68,9%). MS (m/z): 341,2 [M + H]⁺

(F) (*3-(4-cloro-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ol (I-61)

[00201] Sob atmosfera de nitrogênio, para secar THF (5 mL) foi adicionada solução 1 mol/L (S)-CBS/THF (2,4 mL, 2,4 mmol) sob resfriamento em banho de gelo °C, depois solução 2 mol/L $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ /THF (2,4 mL, 4,8 mmol) foi adicionado em uma porção. Após agitação durante 2 minutos, adicionou-se à solução acima o composto A4 (800 mg, 2,4 mmol) em THF (3 mL) gota a gota. Após agitação sob banho de gelo, resfriamento por 1 hora, à mistura de reação foi adicionado MeOH (0,5 mL), EtOAc (10 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi recolhida. A fase aquosa foi extraída

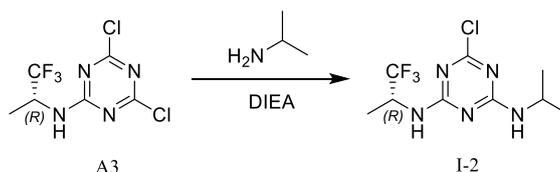
com EtOAc (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas. O filtrado foi condensado e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Intermediário I-61 como um sólido branco (360 mg). MS (m/z): 341,2 [M + H]⁺

[00202] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Intermediário I-1, usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ |
|---------------|---|-----------------------|---------------|---|-----------------------|
| I-22 |  | 314,0 | I-25 |  | 323,0 |
| I-23 |  | 279,1 | I-80 |  | 285,0 |
| I-24 |  | 265,1 | | | |

Intermediário I-2

(R)-6-cloro-N₂-isopropil-N₄-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



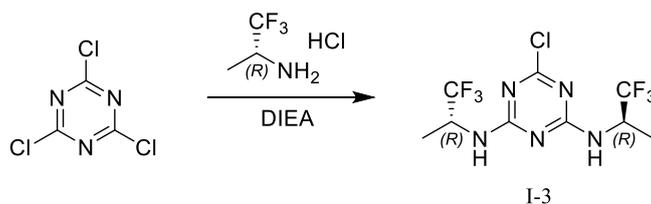
[00203] A um tubo selado foi adicionado composto A3 (3,5 g, 13,4 mmol), propan-2-amina (872 mg, 14,7 mmol), DIEA (3,5 g, 26,8 mmol) e THF (20 mL) em sequência, e a mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. Depois da reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o Intermediário I-2 como um sólido branco (3,8 g, rendimento: 100%). MS (m/z): 284,0 [M + H]⁺

[00204] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Intermediário I-2, usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ |
|---------------|-----------|-----------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| I-7 | | 314,0 | I-50 | | 318,0 |
| I-8 | | 312,0 | I-51 | | 321,0 |
| I-9 | | 332,0 | I-54 | | 332,0 |
| I-11 | | 346,0 | I-55 | | 362,1 |
| I-12 | | 310,0 | I-71 | | 284,0 |

| | | | | | |
|------|--|-------|------|--|-------|
| I-13 | | 298,1 | I-72 | | 320,4 |
| I-14 | | 346,0 | I-73 | | 308,1 |
| I-15 | | 296,0 | I-74 | | 296,1 |
| I-16 | | 282,0 | I-75 | | 350,9 |
| I-17 | | 300,0 | I-76 | | 323,9 |
| I-18 | | 284,0 | I-77 | | 296,0 |
| I-19 | | 270,0 | I-78 | | 284,0 |
| I-20 | | 324,1 | I-79 | | 351,0 |
| I-21 | | 333,0 | I-81 | | 321,0 |
| I-30 | | 332,0 | I-82 | | 346,0 |
| I-31 | | 310,0 | I-83 | | 288,0 |
| I-33 | | 352,2 | I-84 | | 318,0 |

| | | | | | |
|------|--|-------|-------|--|-------|
| I-35 | | 298,1 | I-85 | | 282,2 |
| I-36 | | 276,0 | I-86 | | 324,0 |
| I-37 | | 278,0 | I-87 | | 333,0 |
| I-38 | | 290,0 | I-89 | | 338,0 |
| I-39 | | 291,1 | I-90 | | 314,1 |
| I-40 | | 291,1 | I-91 | | 314,1 |
| I-42 | | 285,1 | I-101 | | 318,0 |
| I-49 | | 318,0 | I-102 | | 318,1 |

Intermediário I-3**6-cloro-N²,N⁴-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

[00205] A 0 °C, a um balão foram adicionados 1,4-dioxano (50 mL), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,84 g,

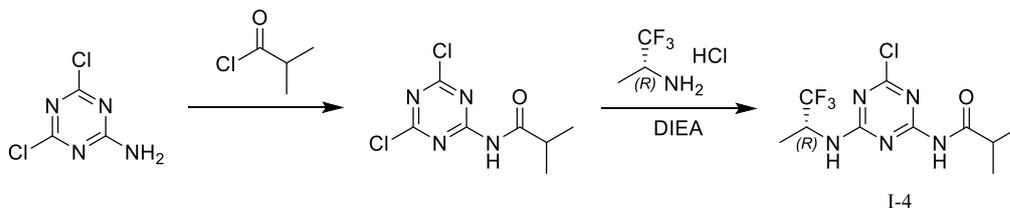
10 mmol), cloridrato de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (2,99 g, 20 mmol) e DIEA (5,17 g, 40 mmol). A reação foi aquecida a 60 °C e agitada por 4 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente de água/MeOH = 100:0-0:100) para dar o Intermediário I-3 como um sólido amarelo (2,50 g, rendimento: 74%). MS (m/z): 338,0 [M + H]⁺

[00206] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Intermediário I-3, usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ |
|---------------|-----------|-----------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| I-6 | | 254,1 | I-34 | | 230,1 |
| I-10 | | 326,0 | I-106 | | 446,0 |
| I-32 | | 338,0 | | | |

Intermediário I-4

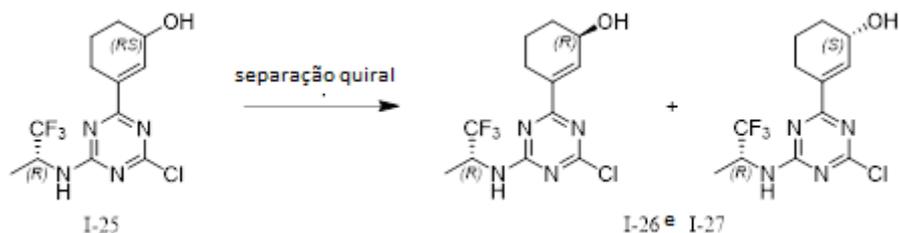
(R)-N-(4-cloro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-yl) amino)-1,3,5-triazin-2-il)isobutiramida



[00207] Uma mistura de 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-amina (1 g, 6,06 mmol) em cloreto de isobutirila (5 mL) foi agitada a 100 °C por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada até à secura sob vácuo para fornecer N-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)isobutiramida como um sólido amarelo. Em seguida, a 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionada N-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)isobutiramida obtida acima, cloridrato de (R)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina (900 mg, 6,06 mmol) e DIEA (2,34 g, 18,18 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo e agitada durante 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de água, extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi recolhida, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna flash (eluinto com PE/EA) para dar o Intermediário I-4 (80 mg). MS (m/z): 312,1 [M + H]⁺

Intermediários I-26 e I-27

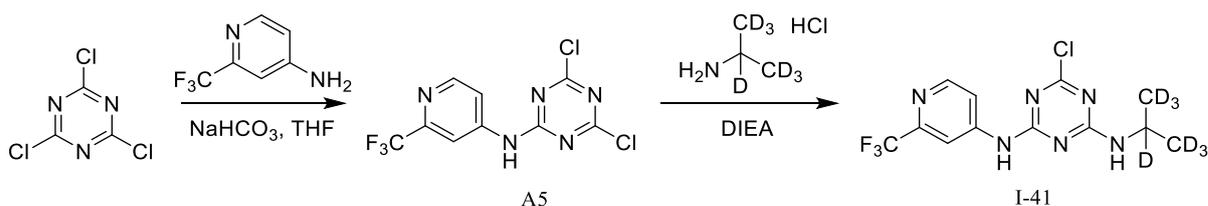
diastereoisômeros opticamente puros de 3-(4-cloro-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol



[00208] Os intermediários I-26 e I-27 foram obtidos por resolução do Intermediário I-25 usando HPLC quiral (condições HMPL quirais: coluna: AS-H; fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80:20; vazão: 0,5 mL/min; comprimento de onda de detecção: UV 254 nm). O isômero obtido a partir do primeiro eluente (RT = 1,703 min) foi nomeado como I-26, de% = 100%, MS (m/z): 400,1 [M + H]⁺. O isômero obtido a partir do segundo eluente (RT = 2,067 min) foi nomeado como I-27, de% = 99,4%, MS (m/z): 400,1 [M + H]⁺.

Intermediário I-41

6-cloro-N²-(propan-2-il-d₇)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



(A) 4,6-dicloro-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (A5)

[00209] A uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,84 g, 10 mmol) e 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,62 g, 10 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado

NaHCO₃ (1,68 g, 20 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Depois da reação estar completa, a mistura foi filtrada. O filtrado foi condensado e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto A5 como um sólido branco (2,68 g, rendimento: 86%). MS (m/z): 309,9 [M + H]⁺

(B) 6-cloro-N²-(propan-2-il-d₇)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

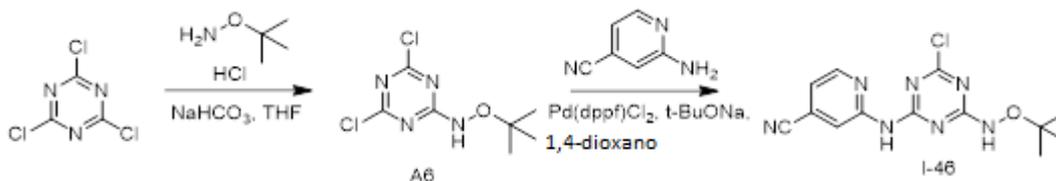
[00210] A um tubo selado foram adicionados o composto A5 (465 mg, 1,5 mmol), cloridrato de propan-d₇-2-amina (154 mg, 1,5 mmol), DIEA (388 mg, 3,0 mmol) e 1,4-dioxano (20 mL) em sequência. A mistura foi aquecida a 60 °C e agitada por 5 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Intermediário I-41 como um sólido branco (485 mg, rendimento: 95%). MS (m/z): 340,0 [M + H]⁺

[00211] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Intermediário I-41, usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ |
|---------------|-----------|-----------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| I-43 | | 268,0 | I-94 | | 361,1 |
| I-44 | | 308,0 | I-96 | | 329,0 |
| I-45 | | 304,0 | I-97 | | 349,1 |
| I-53 | | 334,0 | I-98 | | 381,1 |
| I-59 | | 329,0 | I-99 | | 385,0 |
| I-63 | | 363,0 | I-100 | | 366,9 |
| I-66 | | 363,0 | I-101 | | 318,0 |
| I-68 | | 364,0 | I-103 | | 428,9 |
| I-92 | | 321,1 | I-104 | | 416,9 |
| I-93 | | 335,1 | I-105 | | 362,1 |

Intermediário I-46

2-((4-(terc-butoxi-amino)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)isonicotinonitrila



(A) O-(terc-butil)-N-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)hidroxilamina (A6)

[00212] A uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (0,92 g, 5 mmol) e cloridrato de O-(terc-butil)hidroxilamina (0,63 g, 5 mmol) em THF seco (50 mL) foi adicionado NaHCO₃ (1,26 g, 15 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi filtrada. O filtrado foi condensado e purificado por cromatografia flash em coluna (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto A6 como um óleo incolor (0,83 g, rendimento: 80%). MS (m/z): 237,0 [M + H]⁺

(B) 2-((4-(terc-butoxi-amino)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)isonicotinonitrila

[00213] A um tubo selado foram adicionados sequencialmente o composto A6 (0,83 g, 4,0 mmol), 2-aminoisonicotinonitrila (0,48 g, 4,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 g, 0,2 mmol), t-BuONa (0,77 g, 8,0 mmol) e 1,4-dioxano (10 mL). A mistura foi aquecida a 90 °C e agitada por 3 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi

resfriada à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluinto com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Intermediário I-46 como um sólido amarelo (109 mg, rendimento: 8%). MS (m/z): 320,0 [M + H]⁺

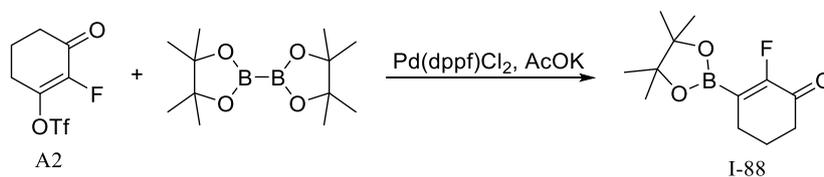
[00214] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Intermediário I-46, usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | Intermediário | Estrutura | MS (M+H) ⁺ |
|---------------|-----------|-----------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| I-47 | | 329,0 | I-65 | | 313,0 |
| I-48 | | 315,0 | I-67 | | 283,0 |
| I-52 | | 305,0 | I-69 | | 304,0 |
| I-56 | | 358,0 | I-70 | | 308,0 |
| I-57 | | 304,1 | I-5 | | 304,0 |
| I-58 | | 295,0 | I-28 | | 309,0 |

| | | | | | |
|------|--|-------|------|--|-------|
| I-60 | | 295,1 | I-29 | | 310,0 |
| I-62 | | 369,0 | I-95 | | 363,9 |
| I-64 | | 385,0 | | | |

Intermediário I-88

**2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)
ciclo-hex-2-en-1-ona**



[00215] Sob atmosfera de nitrogênio, a um balão foi adicionado composto A2 (80 g, 305 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (80 g, 315 mmol), AcOK (74,8 g, 763 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (12,4 g, 15,3 mmol) e 1,4-dioxano (1,4 L) em sequência. A mistura foi agitada a 90 °C por 4 horas, depois foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi condensado e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA = 4/1) para dar o Intermediário I-88 como um sólido amarelo (76 g, rendimento 100%). MS (m/z): 159,0 [M + H]⁺

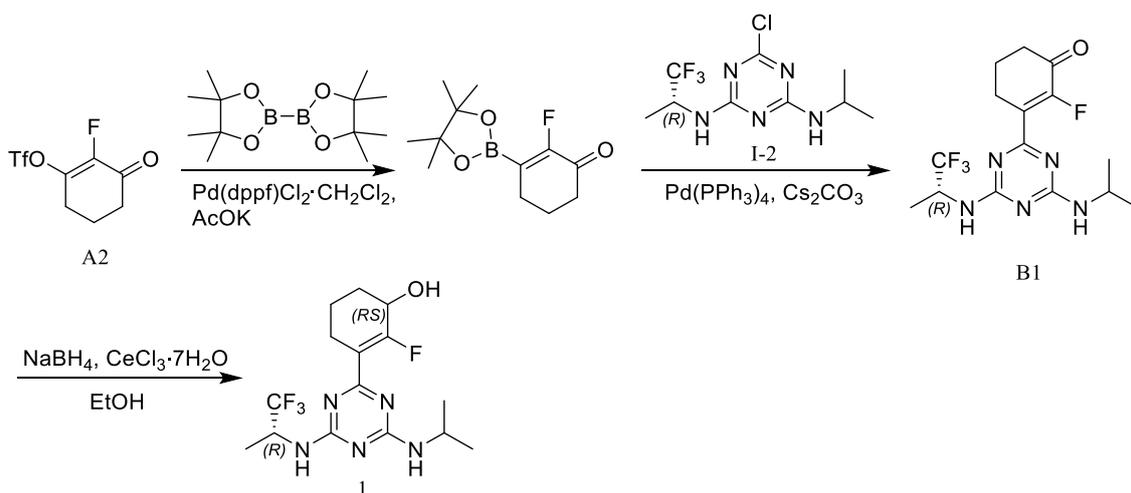
[00216] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,47-2,36 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,22 (s, 12H).

Exemplo 2

Síntese dos compostos 1 a 87, 89 a 184, 186 a 301

Composto 1

2-fluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoro propan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-2-eno-1-ol



(A) (R)-2-fluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((1,1,1-trifluoro propan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-2-eno-1-ona
(B1)

[00217] Sob atmosfera de nitrogênio, a um balão foi adicionado composto A2 (220 mg, 0,84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (234 mg, 0,92 mmol), AcOK (206 mg, 2,10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (32 mg, 0,04 mmol) e 1,4-dioxano (20 mL) em sequência e agitado ao refluxo durante 16 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foi adicionado o Intermediário I-2 (238 mg, 0,84 mmol), Cs₂CO₃ (682 mg, 2,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46,2 mg, 0,04 mmol) e água (4 mL) em sequência e agitada a 80 °C por 2 horas. Depois que a

reação foi concluída, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto B1 como um sólido branco (160 mg, rendimento: 52,8%). MS (m/z): 362,1 [M + H]⁺

(B) 2-fluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-eno-1-ol

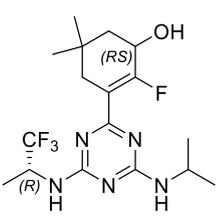
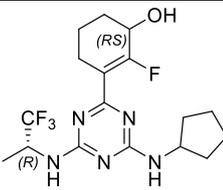
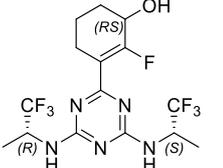
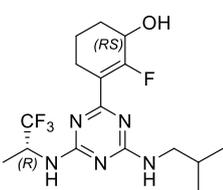
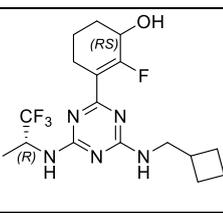
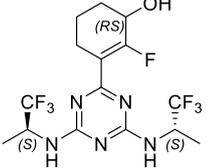
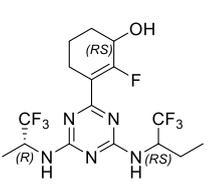
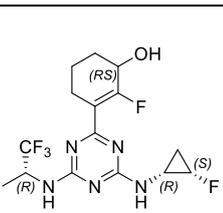
[00218] A um balão foram adicionados o composto B1 (80 mg, 0,22 mmol), CeCl₃ · 7 H₂O (107 mg, 0,29 mmol) e EtOH (5 mL). A mistura foi arrefecida a 0 °C. Em seguida, NaBH₄ (11 mg, 0,29 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0 °C por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL) e água (20 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Composto 1 como um sólido branco (61 mg, rendimento: 76,3%). MS (m/z): 364,1 [M + H]⁺

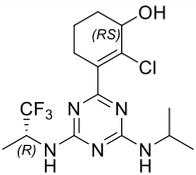
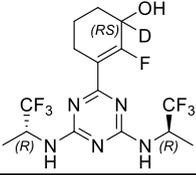
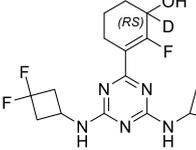
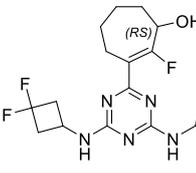
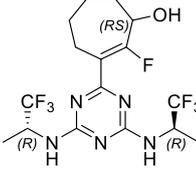
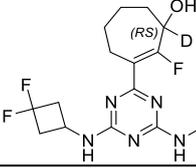
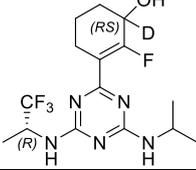
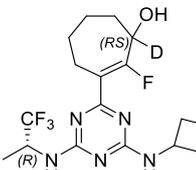
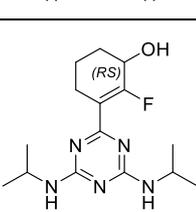
[00219] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 6H).

[00220] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 1

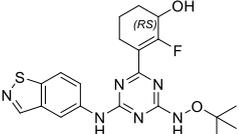
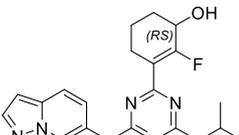
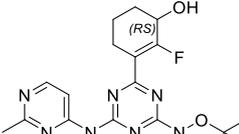
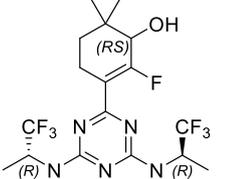
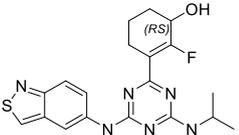
usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|-----------|--------------------------|---|--------------------|
| 2 | | 418,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,01- 4,88 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,97-1,60 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 6H). | I-3 |
| 3 | | 392,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,06-4,90 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,44-2,14 (m, 2H), 2,01-1,60 (m, 5H), 1,45-1,30 (m, 3H). | I-8 |
| 4 | | 412,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,01-4,87 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 1H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 3H). | I-30 |
| 5 | | 406,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,37-4,22 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H). | I-10 |
| 6 | | 426,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,00-4,90 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H). | I-11 |
| 7 | | 376,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,23-1,15 (m, 6H). | I-15 |
| 8 | | 390,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,66-2,47 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,01-0,85 (m, 1H), 0,55-0,15 (m, 4H). | I-31 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|------|
| 9 |  | 392,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,88 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). | I-2 |
| 10 |  | 390,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,37-4,16 (m, 2H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,04-1,44 (m, 12H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-12 |
| 11 |  | 418,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,90 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 6H). | I-3 |
| 12 |  | 378,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,66-2,48 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 1,97-1,59 (m, 5H), 1,41-1,30 (m, 3H), 0,96-0,88 (m, 6H). | I-13 |
| 13 |  | 426,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 3H), 2,47-2,21 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-14 |
| 14 |  | 418,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,90 (m, 2H), 4,36-4,23 (m, 1H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 6H). | I-32 |
| 15 |  | 432,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,93 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,71-1,61 (br, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,04-0,93 (m, 3H). | I-33 |
| 16 |  | 380,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,12-4,92 (m, 1H), 4,80-4,53 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 1H), 1,97-1,60 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,2-1,06 (m, 1H), 1,02-0,87 (m, 1H). | I-1 |

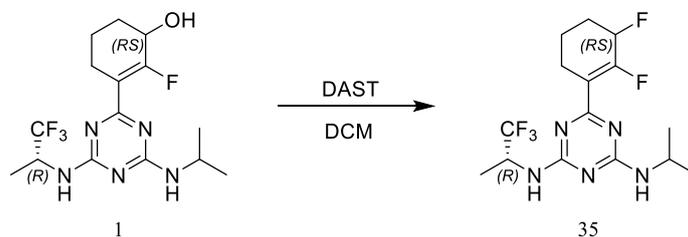
| | | | | |
|----|---|-------|---|------|
| 17 |  | 380,4 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 6H). | I-2 |
| 18 |  | 419,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H). | I-3 |
| 19 |  | 407,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H). | I-10 |
| 20 |  | 420,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,52-4,38 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,71-2,48 (m, 5H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 3H). | I-10 |
| 21 |  | 432,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H). | I-3 |
| 22 |  | 421,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,16 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,39-2,21 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 3H). | I-10 |
| 23 |  | 365,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,86 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 3H), 1,20-1,17 (m, 6H). | I-2 |
| 24 |  | 427,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,86 (m, 1H), 4,34-4,15 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,73-2,51 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,39-1,13 (m, 3H). | I-9 |
| 25 |  | 310,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,24 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,19 (s, 12H). | I-34 |

| | | | | |
|----|--|-------|--|------|
| 26 | | 378,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,19-4,88 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). | I-35 |
| 27 | | 356,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,42-4,13 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,83-2,46 (m, 4H), 2,44-2,21 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 0,82-0,67 (m, 2H), 0,60-0,45 (m, 2H). | I-36 |
| 28 | | 358,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,20 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 3H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,20 (s, 6H). | I-37 |
| 29 | | 372,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,88 (m, 1H), 2,65-2,43 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H). | I-39 |
| 30 | | 372,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,89 (m, 1H), 2,70-2,42 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H). | I-40 |
| 31 | | 412,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,80-2,49 (m, 3H), 2,44-2,26 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 3H). | I-9 |
| 32 | | 412,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,90 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,82-2,50 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 1H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 3H). | I-54 |
| 33 | | 364,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,90 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 1H), 2,03-1,58 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 3H), 1,23-1,10 (m, 6H). | I-71 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|------|
| 34 |  | 431,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93-8,75 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,83-8,77 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 341H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,32 (s, 9H). | I-75 |
| 200 |  | 384,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,55 (s, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,64-7,48 (m, 1H), 7,33-7,13 (m, 1H), 6,62-6,47 (m, 1H), 4,41-4,14 (m, 2H), 2,72-2,32 (m, 2H), 1,91-1,63 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 6H). | I-5 |
| 205 |  | 390,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,59-8,34 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,37 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,31 (s, 9H). | I-29 |
| 219 |  | 444,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,05-4,86 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 6H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 3H). | I-3 |
| 229 |  | 401,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,34-9,19 (m, 1H), 8,60-8,36 (m, 1H), 7,73-7,54 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,93-1,63 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 6H). | I-81 |

Composto 35

6-(2,3-difluorociclohex-1-en-1-il)-N²-isopropil-N⁴-(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

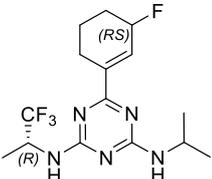
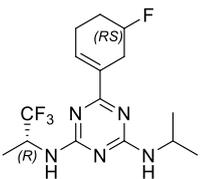


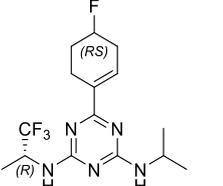
[00221] A 0 °C, o Composto 1 (20 mg, 0,06 mmol) foi dissolvido em DCM (3 mL) e DAST (17 mg, 0,12 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0 °C por 2,5 horas.

Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL) e água (5 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto do título como um sólido branco (14 mg, rendimento: 70%). MS (m/z): 366,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[00222] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 5,15-4,86 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 3H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 6H).

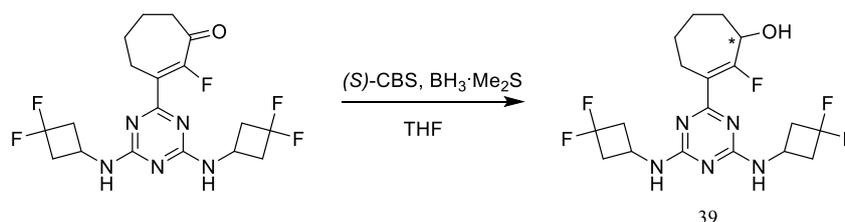
[00223] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 35 utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ^1H NMR | Inter- mediário |
|-------|---|--------------------------|--|--------------------|
| 36 |  | 348,0 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,16-6,94 (m, 1H), 5,25-5,06 (m, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 4H), 1,39-1,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 1,24-1,16 (m, 6H). | Comp. 124 |
| 37 |  | 348,3 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,26-7,00 (m, 1H), 5,08-4,85 (m, 2H), 4,26-4,07 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 3H), 1,20-1,16 (m, 6H). | Comp. 144 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|-------------|
| 38 |  | 348,3 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,13-6,85 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 2H), 4,24-4,07 (m, 1H), 2,63-2,35 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,20-1,16 (m, 6H). | Com. 145 |
|----|---|-------|--|-------------|

Composto 39

(*) 3-(4,6-bis((3,3-difluorociclobutil) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclo-hept-2-en-1-ol



[00224] Sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de 1 mol/L de (S)-CBS/THF (1,4 mL, 1,4 mmol) foi adicionada ao THF seco (5 mL) sob resfriamento em banho de gelo, em seguida à solução foi adicionada 2 mol/L BH₃ · Me₂S/Solução de THF (1,4 mL, 2,8 mmol) em uma porção. Após agitação por 2 minutos, 3-(4,6-bis((3,3-difluorociclobutil) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro ciclo-hept-2-en-1-ona (preparado de acordo com o procedimento do Composto 1 usando o Intermediário I-10, 600 mg, 1,4 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada em banho de gelo por 1 hora. Em seguida, MeOH (0,5 mL), EtOAc (10 mL) e água (20 mL) foram adicionados à mistura de reação. A camada orgânica foi coletada. A aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. O filtrado foi condensado e

purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto do título como um sólido branco (60 mg, rendimento: 10%). MS (m/z): 420,1 [M + H]⁺

[00225] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,52-4,38 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,71-2,48 (m, 5H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 3H).

[00226] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 39 utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

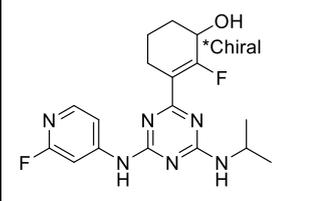
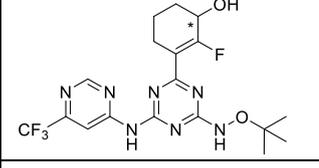
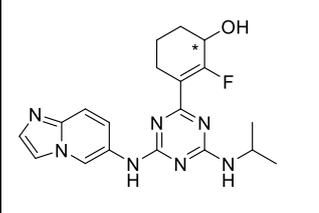
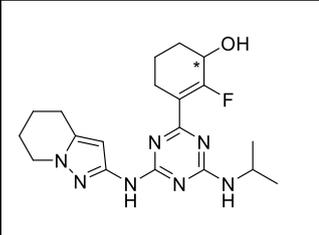
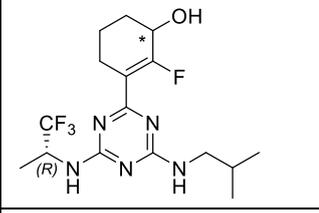
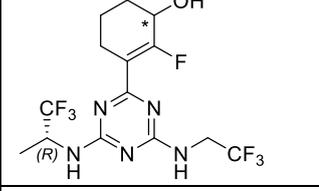
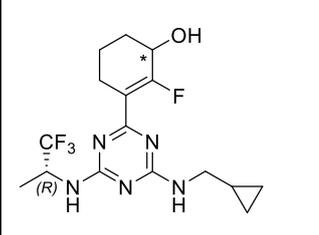
| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|--|---------------|
| 40 | | 426,1 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 4,98-4,87 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,73-2,49 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H). | I-9 |
| 41 | | 400,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,69-4,44 (m, 5H), 4,34-4,22 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,89-1,57 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 3H). | I-72 |
| 42 | | 388,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,00-0,71 (m, 5H). | I-73 |
| 43 | | 376,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,51-4,18 (m, 5H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 3H). | I-74 |

| | | | | |
|----|--|-------|---|------|
| 44 | | 438,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,47-8,11 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 3H). | I-56 |
| 45 | | 384,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,29 (br, 1H), 8,29-8,16 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,15-6,99 (m, 1H), 4,37-4,18 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 1H), 1,90-1,64 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 6H). | I-57 |
| 46 | | 375,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63-8,10 (m, 1H), 7,69-7,53 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,23-1,16 (m, 6H). | I-58 |
| 47 | | 409,2 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8,48-8,19 (m, 1H), 8,14-8,04 (m, 1H), 7,65-7,46 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 4H), 1,32 (s, 9H). | I-59 |
| 48 | | 375,2 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7,50-7,42 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,81-6,68 (m, 1H), 4,36-4,13 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 4H), 1,27-1,17 (m, 6H). | I-60 |
| 49 | | 356,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,39-4,18 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,80-2,46 (m, 4H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H). | I-36 |
| 50 | | 370,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,45-4,14 (m, 2H), 3,05-2,82 (m, 2H), 2,79-2,23 (m, 5H), 1,91-1,61 (m, 4H), 1,18-0,45 (m, 6H). | I-38 |
| 51 | | 358,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,35-4,20 (m, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,70-2,45 (m, 3H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,81-1,60 (m, 2H), 1,19 (s, 6H). | I-37 |

| | | | | |
|----|--|-------|---|------|
| 52 | | 371,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,30 (m, 3H). | I-39 |
| 53 | | 371,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,88 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 3H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 3H). | I-40 |
| 54 | | 420,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60-8,22 (m, 2H), 8,09-7,74 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H). | I-41 |
| 55 | | 365,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,15 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,73-2,41 (m, 3H), 2,40-2,19 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H). | I-42 |
| 56 | | 360,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,32-4,19 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,72-2,43 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,25-1,11 (br, 6H). | I-37 |
| 57 | | 348,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-7,44 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,69-2,49 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 6H). | I-43 |
| 58 | | 388,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61-8,24 (m, 2H), 8,04-7,81 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,51-2,31 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H). | I-44 |
| 59 | | 348,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39-8,25 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 6H). | I-45 |

| | | | | |
|----|--|-------|--|------|
| 60 | | 400,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,07-8,95 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,33 (s, 9H). | I-46 |
| 61 | | 409,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,91-8,64 (m, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,33 (s, 9H). | I-47 |
| 62 | | 395,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,75-8,53 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 6H). | I-48 |
| 63 | | 398,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18-8,11 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,70-2,29 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 6H). | I-49 |
| 64 | | 398,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,25-8,10 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,66-7,39 (m, 2H), 4,35-4,25 (br, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,45-4,28 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 6H). | I-50 |
| 65 | | 401,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,89-8,84 (m, 1H), 8,83-8,66 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 6H). | I-51 |

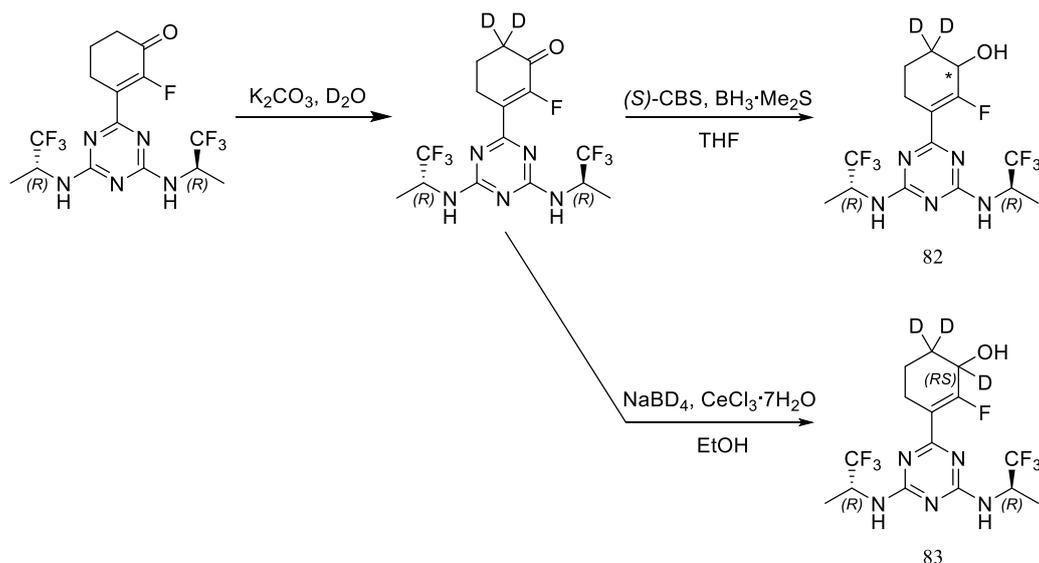
| | | | | |
|----|--|-------|---|------|
| 66 | | 385,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 2/1$): δ 8,63-8,54 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 1H), 4,38-4,12 (m, 2H), 2,70-2,32 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 6H). | I-52 |
| 67 | | 414,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38-8,22 (m, 2H), 7,89-7,76 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 6H). | I-53 |
| 68 | | 449,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,86-7,07 (m, 6H), 5,19-4,97 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,53-2,37 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 3H). | I-62 |
| 69 | | 418,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 6H). | I-32 |
| 70 | | 443,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64-7,73 (m, 3H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,79-2,61 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 4H), 1,24-1,16 (m, 6H). | I-66 |
| 71 | | 443,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55-8,36 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,52-2,32 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,31 (s, 9H). | I-63 |
| 72 | | 465,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,58-7,52 (m, 5H), 7,14-6,94 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,56-2,37 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 4H). | I-64 |
| 73 | | 393,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,09-7,85 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 9H). | I-65 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|------|
| 74 |  | 363,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02-7,88 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 1,99-1,61 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 6H). | I-67 |
| 75 |  | 444,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,18-8,77 (m, 2H), 4,45-4,24 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 1H), 2,53-2,34 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 4H), 1,37-1,26 (m, 9H). | I-68 |
| 76 |  | 384,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,63-9,01 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,50-2,31 (m, 1H), 1,96-1,63 (m, 4H), 1,29-1,18 (m, 6H). | I-69 |
| 77 |  | 388,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 6,59-6,32 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,63 (m, 6H), 1,25-1,16 (m, 6H). | I-70 |
| 78 |  | 378,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,89 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,96-1,59 (m, 5H), 1,38-1,30 (m, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H). | I-13 |
| 79 |  | 404,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,90 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,21-4,00 (m, 2H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 1H), 1,93-1,59 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 3H). | I-76 |
| 80 |  | 376,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,50-4,87 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (br, 1H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 2H), 0,26-0,19 (m, 2H). | I-77 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|------|
| 81 | | 364,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,87 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 3H). | I-78 |
| 199 | | 431,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,91-8,85 (m, 1H), 8,80-8,66 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,48-4,34 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,25-1,19 (m, 6H). | I-79 |
| 204 | | 389,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30-8,09 (m, 1H), 7,93-7,58 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,32 (s, 9H). | I-28 |
| 224 | | 362,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,12-4,89 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 3H), 0,77-0,68 (m, 2H), 0,55-0,47 (m, 2H). | I-16 |
| 240 | | 368,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,90 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,68-2,45 (m, 1H), 2,43-2,22 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,34 (s, 3H). | I-83 |
| 241 | | 398,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,35-4,17 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,71-2,48 (m, 3H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). | I-84 |

Compostos 82 e 83

(*) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclo-hex-2-en-6,6-D₂-1-ol e
 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclo-hex-2-en-1,6,6-D₃-1-ol



(A) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2-fluorociclo-hex-2-en-1-ona-6,6-D₂

[00227] A uma solução de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2-fluorociclohex-2-en-1-ona (preparado de acordo com o procedimento do Composto 1 usando o Intermediário I-3, 114 mg, 0,27 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) foi adicionado D₂O (2 mL) e K₂CO₃ (75 mg 0,54 mmol). A mistura foi agitada a 80 °C por 4,5 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para fornecer o composto do título como óleo amarelo (64 mg, rendimento: 56%). MS (m/z): 418,0 [M + H]⁺

(B) (*3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-6,6-D₂-1-ol

[00228] O composto 82 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 39. MS (m/z): 420,1 [M + H]⁺

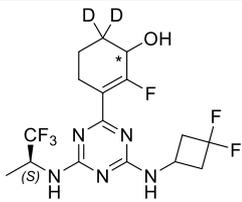
[00229] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H).

(C) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclo-hex-2-en-1,6,6-D₃-1-ol

[00230] O composto 83 foi preparado de acordo com o procedimento da etapa 1 do composto (B), utilizando NaBD₄. MS (m/z): 421,1 [M + H]⁺

[00231] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H).

[00232] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 82 utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|---|-----------------------|---|---------------|
| 84 |  | 414,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H). | I-54 |

| | | | | |
|----|--|-------|--|------|
| 85 | | 408,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,14 (m, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H). | I-10 |
| 86 | | 422,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60-8,23 (m, 2H), 8,10-7,75 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H). | I-41 |
| 87 | | 420,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,88 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 6H). | I-32 |
| 89 | | 445,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54-8,35 (m, 2H), 8,03-7,83 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,31 (s, 9H). | I-63 |

[00233] Os compostos na tabela abaixo foram

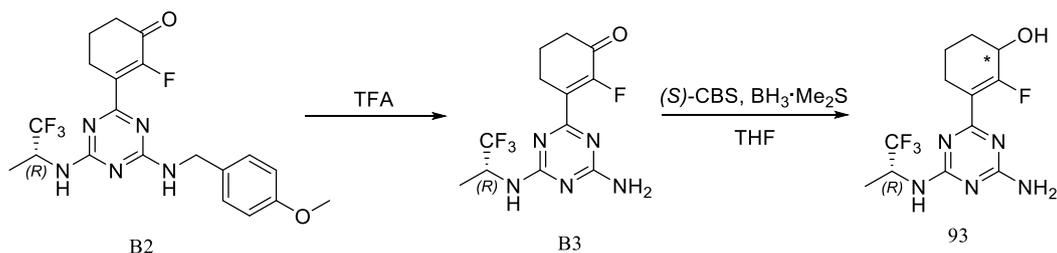
preparados de acordo com o procedimento do Composto 83 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | $^1\text{H NMR}$ | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|---|---------------|
| 90 | | 415,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H). | I-54 |
| 91 | | 409,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H). | I-10 |

| | | | | |
|----|--|-------|--|------|
| 92 | | 361,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,34-4,18 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,72-2,41 (m, 3H), 2,41-2,18 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,25-1,11 (br, 6H). | I-37 |
|----|--|-------|--|------|

Composto 93

(*) 3-(4-amino-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ol



(A) (R)-2-fluoro-3-(4-((4-metoxibenzil) amino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (B2)

[00234] O Composto B2 do título foi preparado de acordo com o procedimento do Composto 1, utilizando o Intermediário I-55. MS (m/z): 440,1 [M + H]⁺

(B) (R)-3-(4-amino-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ona (B3)

[00235] Uma solução do Composto B2 (1,1 g, 2,5 mmol) em TFA (10 mL) foi agitada ao refluxo durante 4 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e purificado por cromatografia em coluna flash (eluinto com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Composto B3 como um sólido amarelo pálido. MS (m/z): 320,0 [M + H]⁺

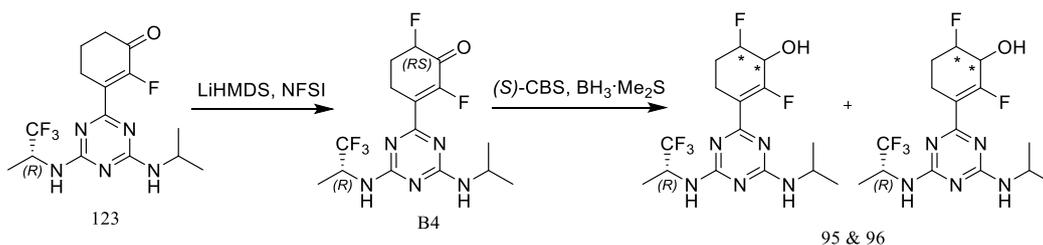
(C) (*) 3-(4-amino-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-eno-1-ol

[00236] O composto 93 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 39. MS (m/z): 322,0 [M + H]⁺

[00237] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,38-4,19 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 3H).

Compostos 95 e 96

Diastereoisômeros opticamente puros de 2,6-difluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol



(A) 2,6-difluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (B4)

[00238] Sob atmosfera de nitrogênio, 1 mol/L de solução de LiHMDS/THF (14,85 mL, 14,85 mmol) foi adicionado por gotejamento em uma solução do Composto 123 (1,2 g, 3,30 mmol) em THF (20 mL) a -78 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 horas. Uma solução de NFSI (3,12 g, 9,90 mmol) em THF foi adicionada gota a gota lentamente, depois a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada

por 3 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (30 mL). A camada orgânica foi coletada e a aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 anidro e filtradas. O filtrado foi condensado sob vácuo e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o Composto B4 como um sólido branco (190 mg, rendimento: 15,2%). MS (m/z): 380,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

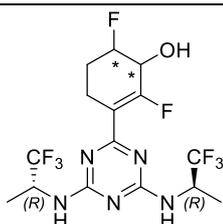
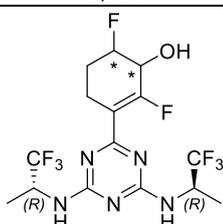
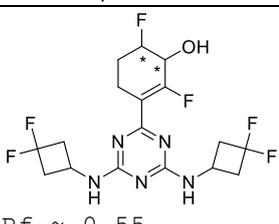
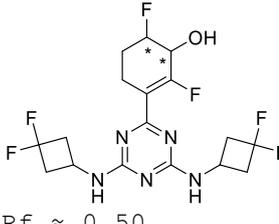
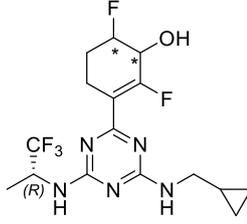
(B) 2,6-difluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol

[00239] Os compostos 95 e 96 foram preparados de acordo com o procedimento do composto 39 e purificados por TLC preparativa (eluindo com PE/EA = 2/1).

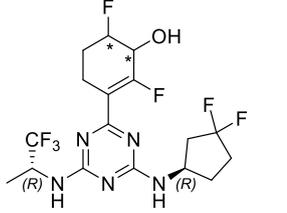
[00240] **Composto 95**, $R_f = 0,55$, MS (m/z): 382,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 1H), 4,38-4,03 (m, 2H), 2,63-2,46 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,23-1,13 (s, 6H).

[00241] **Composto 96**, $R_f = 0,50$, MS (m/z): 382,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,22-1,12 (m, 6H).

[00242] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento dos Compostos 95 e 96 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|--|--------------------------|---|--------------------|
| 97 |  <p>Rf ≈ 0,55</p> | 436,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,98-4,88 (m, 2H), 4,82-4,63 (m, 1H), 4,35-4,18 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H). | I-3 |
| 98 |  <p>Rf ≈ 0,50</p> | 436,1 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 5,03-4,89 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,52-2,34 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 6H). | I-3 |
| 201 |  <p>Rf ≈ 0,55</p> | 424,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,79-4,64 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 4H), 2,70-2,47 (m, 6H), 2,06-1,88 (m, 2H). | I-10 |
| 202 |  <p>Rf ≈ 0,50</p> | 424,2 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 4,81-4,64 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 4H), 2,70-2,32 (m, 6H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H). | I-10 |
| 225 |  <p>Rf ≈ 0,55</p> | 394,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,65-2,43 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,31-0,15 (m, 2H). | I-77 |

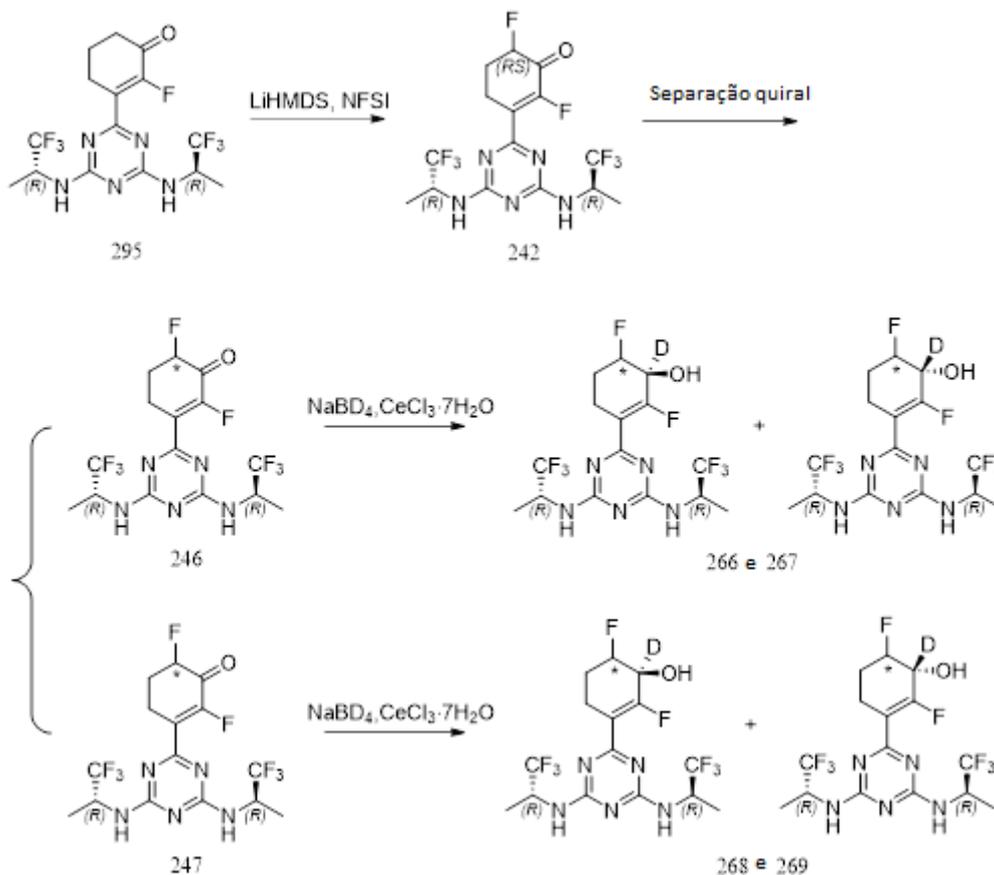
| | | | | |
|--------------|-------------------------------------|-------|---|------|
| 226 | <p>Rf \approx 0,50</p> | 394,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 1H), 2,52-2,30 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,13-0,98 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,14 (m, 2H). | I-77 |
| 227 | <p>Rf \approx 0,55</p> | 430,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 3H). | I-9 |
| 228 | <p>Rf \approx 0,50</p> | 430,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,05-4,88 (m, 1H), 4,82-4,64 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,77-2,34 (m, 4H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 3H). | I-9 |
| 230 e 231 | <p>Rf \approx 0,50</p> | 382,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,89-7,69 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 1H), 5,82-5,56 (m, 1H), 4,93-4,59 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H). | I-18 |
| | <p>Rf \approx 0,50</p> | 382,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,92-7,69 (m, 1H), 7,60-7,34 (m, 1H), 6,11-5,82 (m, 1H), 4,96-4,59 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,86-0,78 (m, 3H). | I-18 |
| 232 | <p>Rf \approx 0,55</p> | 444,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 3H). | I-82 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|------|
| 233 |  <p>Rf ≈ 0,50</p> | 444,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,80-4,62 (m, 1H), 4,57-4,29 (m, 2H), 2,74-2,34 (m, 3H), 2,29-1,71 (m, 7H), 1,41-1,27 (m, 3H). | I-82 |
|-----|--|-------|---|------|

Nota: Os compostos 230 e 231 foram obtidos por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 100:0-0:100$). O composto obtido a partir da primeira eluição foi nomeado como Composto 230 e o composto obtido a partir da segunda eluição foi nomeado como Composto 231.

Compostos 242, 266 a 269

Diastereoisômeros opticamente puros de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluorociclo-hex-2-en-1-D-1-ol,



(A) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona

[00243] O composto 242 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa A dos compostos 95 e 96, usando o composto 295 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 434,0 [M + H]⁺

[00244] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,31-5,06 (m, 1H), 5,03-4,90 (m, 2H), 3,09-3,00 (br, 1H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 6H).

(B) Diastereoisômeros opticamente puros de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona,

[00245] O composto 242 foi separado por HPLC quiral para dar um par de diastereoisômeros opticamente puros, Compostos 246 e 247 (condições HMPL quirais: Coluna: AD-H (0,46 cm ID × 15 cm L); fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20; taxa de fluxo: 0,5 mL/min; comprimento de onda de detecção: UV 254 nm). A primeira eluição (Composto 246: RT = 2,025 min, de% = 100%, MS (m/z): 434,0 [M + H]⁺). A segunda eluição (Composto 247: RT = 2,083 min, de% = 100%, MS (m/z): 434,0 [M + H]⁺).

(C) Diastereoisômeros opticamente puros de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluoro-ciclo-hex-2-en-1-D-1-ol,

[00246] Os compostos 266 e 267 foram preparados de acordo com o procedimento do composto 1, utilizando o composto 246 e NaBD₄, purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA).

[00247] **Composto 266:** Rf = 0,55, MS (m/z): 437,2 [M + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (m, 2H), 4,71-4,55 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,30-1,22 (m 6H).

[00248] **Composto 267:** Rf = 0,50, MS (m/z): 437,2 [M + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (m, 2H), 4,75-4,57 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H).

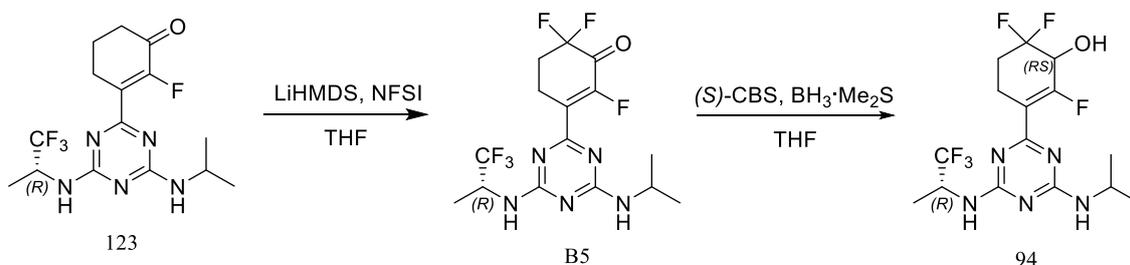
[00249] Os compostos 268 e 269 foram preparados de acordo com o procedimento do composto 1, utilizando o composto 247 e NaBD₄, purificados por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA).

[00250] **Composto 268:** Rf = 0,55, MS (m/z): 437,2 [M + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (m, 2H), 4,71-4,55 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,30-1,22 (m 6H).

[00251] **Composto 269:** Rf = 0,50, MS (m/z): 437,2 [M + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (m, 2H), 4,75-4,57 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H).

Composto 94

2,6,6-trifluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-eno-1-ol



(A) (R)-2,6,6-trifluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazina-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (B5)

[00252] Sob atmosfera de nitrogênio, a uma solução de LiHMDS a 1 mol/L em THF (14,85 mL, 14,85 mmol) foi adicionada uma solução do Composto 123 (1,2 g, 3,30 mmol) em THF (20 mL) gota a gota a -78 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 horas. Em seguida, à mistura foi adicionada uma solução de NFSI (3,12 g, 9,90 mmol) em THF gota a gota, depois a reação foi aquecida até a temperatura ambiente lentamente e agitada por mais 3 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (30 mL). A camada orgânica foi recolhida e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. O filtrado foi condensado sob vácuo e purificado

por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto B5 como um sólido branco (25 mg, rendimento: 1,9%). MS (m/z): 398,1 [M + H]⁺

(B) 2,6,6-trifluoro-3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazina-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol

[00253] O composto 94 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 39, utilizando o composto B5 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 400,2 [M + H]⁺

[00254] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,21-1,12 (m, 6H).

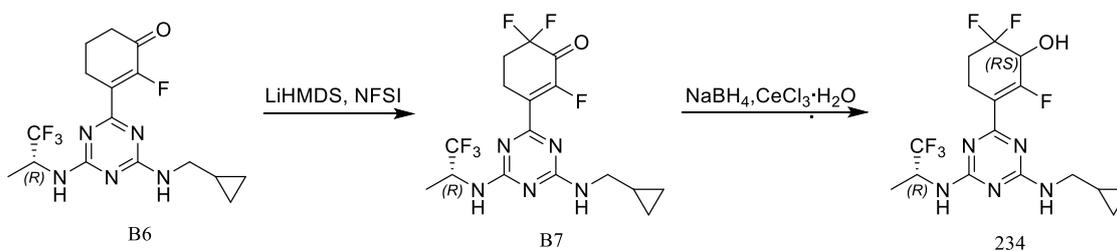
[00255] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 94 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|---|---------------|
| 196 | | 454,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H). | I-3 |
| 203 | | 442,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,37-4,14 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,74-2,44 (m, 6H), 2,24-2,02 (m, 2H). | I-10 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|------|
| 208 | | 440,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,35-4,01 (m, 3H), 2,77-2,67 (br, 1H), 2,63-2,46 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H). | I-76 |
| 209 | | 412,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,90 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,13-0,99 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,28-0,17 (m, 2H). | I-78 |
| 210 | | 400,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,02-3,77 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 1H), 2,58-2,37 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,05-0,90 (m, 3H). | I-18 |
| 239 | | 448,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,78-2,44 (m, 4H), 2,30-2,01 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 3H). | I-54 |
| 245 | | 440,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,35-4,01 (m, 3H), 2,77-2,67 (br, 1H), 2,63-2,46 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H). | I-76 |

Composto 234

3-(4-((ciclopropilmetil) amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoro propan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluoro ciclo-hex-2-eno-1-ol



(A) (R)-3-(4-((ciclopropilmetil) amino)-6-((1,1,1-trifluoro propan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluoro ciclo-hex-2-en-1-ona (B7)

[00256] O composto do título B7 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa A do Composto 94 usando o composto B6 (preparado de acordo com o procedimento do Composto 1 usando o Intermediário I-77) e reagentes correspondentes.

(B) 3-(4-((ciclopropilmetil) amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoro propan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluoro ciclohex-2-en-1-ol

[00257] O composto 234 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 1, utilizando o composto B7 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 412,2 [M + H]⁺

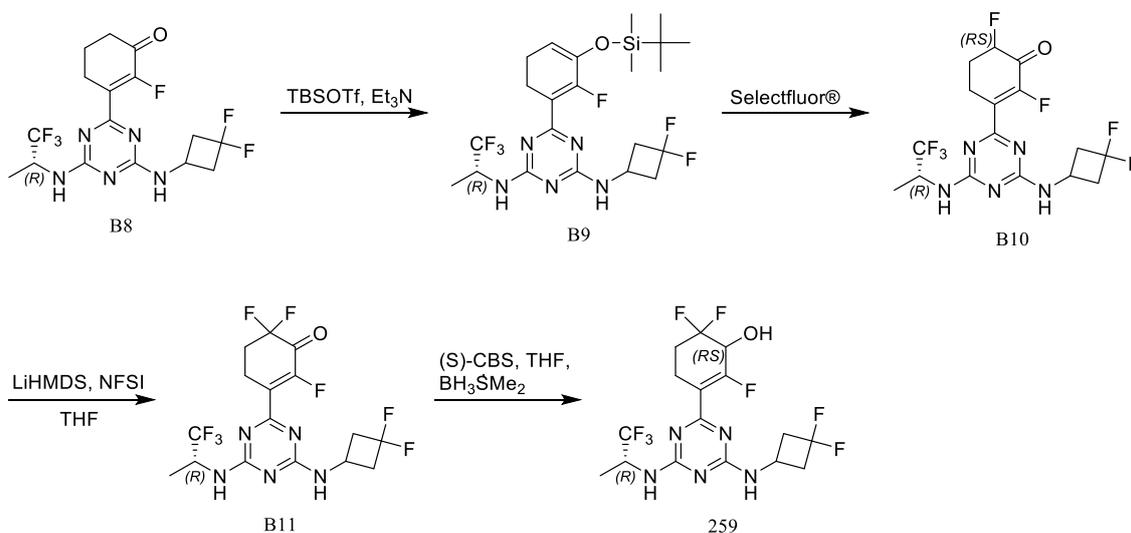
[00258] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,99-4,90 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,13-0,99 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,28-0,17 (m, 2H).

[00259] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 234, utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|-----------|--------------------------|--|--------------------|
| 211 | | 455,1 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H). | I-3 |
| 235 | | 462,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,02-4,88 (m, 1H), 4,54-4,39 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 2H), 2,29-2,00 (m, 6H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-82 |
| 238 | | 398,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,05-4,91 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,86-2,60 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 0,78-0,66 (m, 2H), 0,57-0,44 (m, 2H). | I-16 |
| 248 | | 400,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,98-4,90 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,28-2,02 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 0,99-0,87 (m, 3H). | I-18 |

Composto 259

3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ol



(A) (R)-6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fluorociclohexa-1,3-dien-1-il)-N²-(3,3-difluorociclobutil)-N⁴-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (B9)

[00260] Sob N₂, a uma mistura do composto B8 (preparado de acordo com o Composto 39 usando o Intermediário I-9: 750 mg, 1,83 mmol) e Et₃N (371 mg, 3,66 mmol) em DCM seco (15 mL) foi adicionada uma solução de TBSOTf (726 mg, 2,75 mmol) em DCM (5 mL) a 0 ~ 5 °C. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, foi derramado em água e extraído com DCM. A camada orgânica foi recolhida, seca sobre Na₂SO₄ anidro condensado sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto B9 como um óleo amarelo (958 mg, rendimento: 100%). MS (m/z): 524,1 [M + H]⁺

(B) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluorociclo-hex-2-en-1-ona (B10)

[00261] Sob N₂, uma solução do composto B9 (958 mg, 1,83 mmol) em MeCN seco (20 mL) foi adicionada à suspensão de Selectfluor® (778 mg, 2,20 mmol) em acetonitrila seco (20 mL) gota a gota a 0 ~ 5 °C e agitado durante 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada sob pressão vermelha e purificada por cromatografia em coluna flash

(eluindo com PE/EA) para dar o composto B10 como um sólido branco (512 mg, rendimento: 66%). MS (m/z): 428,0 [M + H]⁺.

(C) (R)-3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ona (B11)

[00262] Sob N₂, a uma solução do composto B10 (512 mg, 1,12 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionada solução de LiHMDS/THF 1M (3,47 mL, 3,47 mmol) gota a gota a -78 °C e agitada por 30 minutos. Em seguida, à mistura foi adicionada solução de NFSI (388 mg, 1,23 mmol)/THF (10 mL) gota a gota a -78 °C e a reação foi agitada por 2 horas. Depois de concluída a reação, foi adicionada solução aquosa saturada de NH₄Cl para extinguir a reação. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto B11 como um sólido amarelo (230 mg, rendimento: 46%). MS (m/z): 446,2 [M + H]⁺

(D) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ol

[00263] O composto 259 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 39, utilizando o composto B11 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 448,0 [M + H]⁺

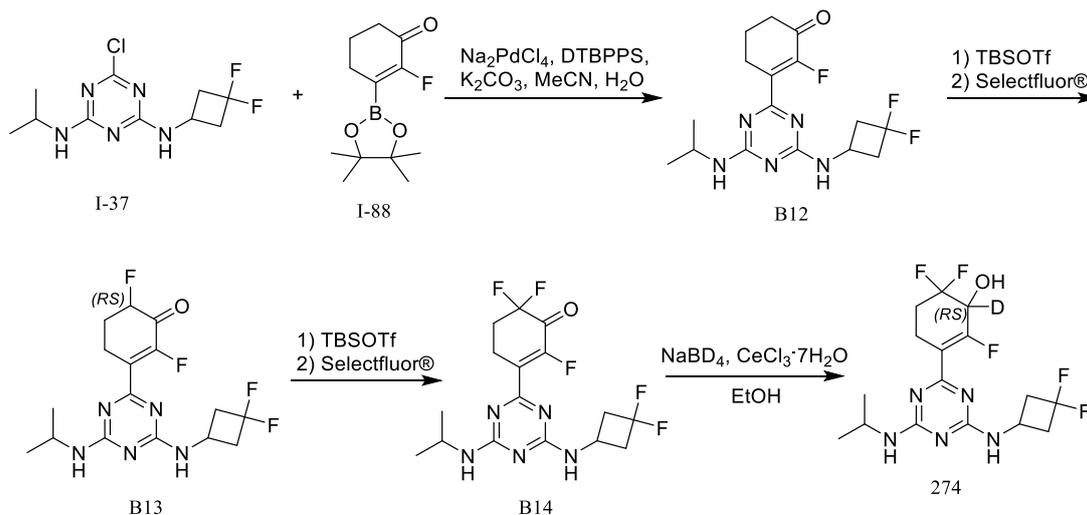
[00264] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4,91-4,81 (s, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,72-2,33 (m, 4H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 3H).

[00265] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 259, utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ^1H NMR | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|---|---------------|
| 260 | | 398,0 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,83 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 2,76-2,53 (m, 2H), 2,51-2,34 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,69-0,59 (m, 2H), 0,48-0,38 (m, 2H). | I-85 |
| 261 | | 394,2 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H). | I-37 |
| 270 | | 440,2 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,92-4,82 (m, 1H), 4,28-3,90 (m, 3H), 2,72-2,38 (m, 2H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 3H). | I-86 |
| 271 | | 449,2 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,20 (m, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 4,83-4,68 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 1H), 2,57-2,18 (m, 2H), 2,08-1,78 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 3H). | I-87 |

Composto 274

3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-D-1-ol



(A) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-(isopropil amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona

(B12)

[00266] Sob N_2 , uma mistura de Intermediário I-37 (4,17 g, 15,0 mmol), Intermediário I-88 (4,32 g, 18,0 mmol), Na_2PdCl_4 (221 mg, 0,75 mmol), DTBPPS (402 mg, 1,5 mmol), K_2CO_3 (5,18 g, 37,5 mmol), MeCN (40 mL) e H_2O (10 mL) foram agitados a 60°C por 2 horas. Depois de concluída a reação, a mistura foi vertida em água e extraída com DCM. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o Composto B12 como um sólido amarelo (4,98 g, rendimento: 93%). MS (m/z): 356,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(B) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil) amino)-6-(isopropil amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6-difluorociclo-hex-2-en-1-ona

(B13)

[00267] O composto do título B13 foi preparado de acordo com os procedimentos das etapas A e B do Composto 259, utilizando o Composto B12 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 374,1 [M + H]⁺

(C) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclohex-2-en-1-ona (B14)

[00268] O composto do título B14 foi preparado de acordo com os procedimentos das etapas A e B do Composto 259, utilizando o composto B13 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 392,0 [M + H]⁺

(D) 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclohex-2-en-1-D-1-ol

[00269] O composto 274 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa B do Composto 1, usando o Composto B14, NaBD₄ e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 395,1 [M + H]⁺

[00270] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,33-4,20 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,80-2,41 (m, 4H), 2,29-2,02 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 6H).

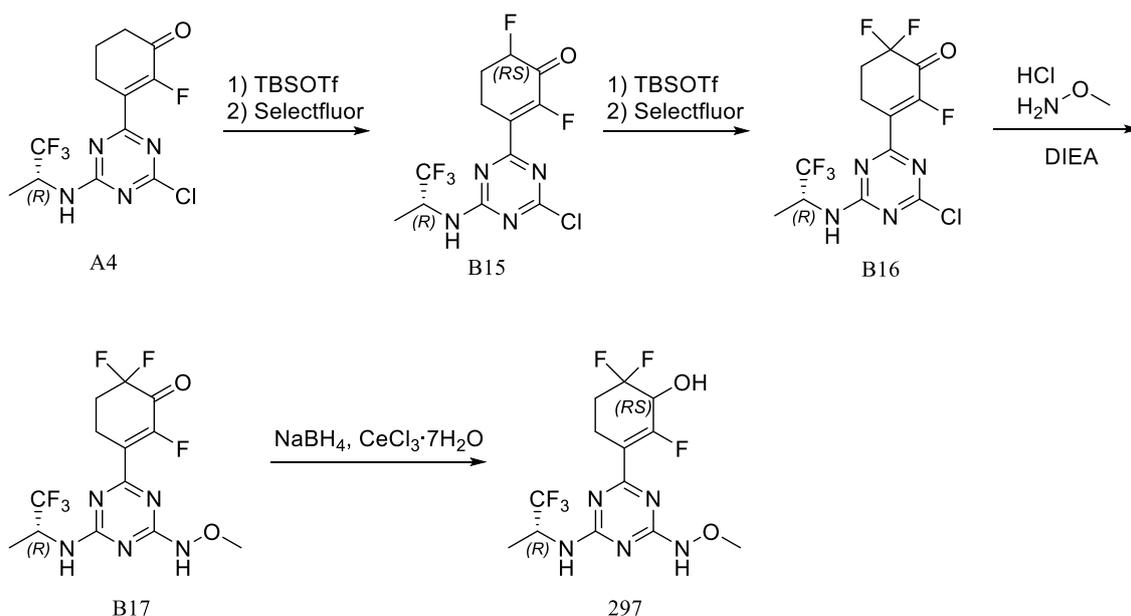
[00271] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 274 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|-----------|--------------------------|--|--------------------|
| 275 | | 479,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H). | I-63 |
| 276 | | 480,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H). | I-63 |
| 277 | | 454,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,05-4,91 (m, 2H), 4,38-4,16 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,29-2,03 (m, 2H), 1,44-1,26 (m, 6H). | I-89 |
| 278 | | 399,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,14-4,92 (m, 1H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,32-1,99 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 3H), 0,82-0,66 (m, 2H), 0,58-0,45 (m, 2H). | I-85 |
| 279 | | 399,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,13-4,93 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 2,61-2,41 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 2H), 1,49-1,24 (m, 3H), 0,86-0,67 (m, 2H), 0,62-0,46 (m, 2H). | I-16 |
| 281 | | 436,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H). | I-3 |
| 282 | | 437,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H). | I-3 |
| 283 | | 454,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,05-4,90 (m, 2H), 4,40-4,19 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 6H). | I-32 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|------|
| 293 | | 430,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,09-4,91 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 9H). | I-90 |
| 294 | | 430,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,09-4,91 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 9H). | I-91 |
| 296 | | 452,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,88 (m, 2H), 3,07-2,09 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 6H). | I-3 |
| 298 | | 437,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,77-8,34 (m, 2H), 8,01-7,69 (m, 1H), 4,47-4,17 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,30-2,06 (m, 2H). | I-92 |

Composto 297

2,6,6-trifluoro-3-(4-(metoxiamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol



(A) (R)-3-(4-cloro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona

(B16)

[00272] O composto do título B16 foi preparado de acordo com o procedimento das etapas B e C do Composto 274, utilizando o Intermediário A4 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 375,1 [M + H]⁺

(B) (R)-2,6,6-trifluoro-3-(4-(metoxiamino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazina-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (B17)

[00273] O composto do título B17 foi preparado de acordo com o procedimento do Composto 190, utilizando o Composto B16 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 386,1 [M + H]⁺

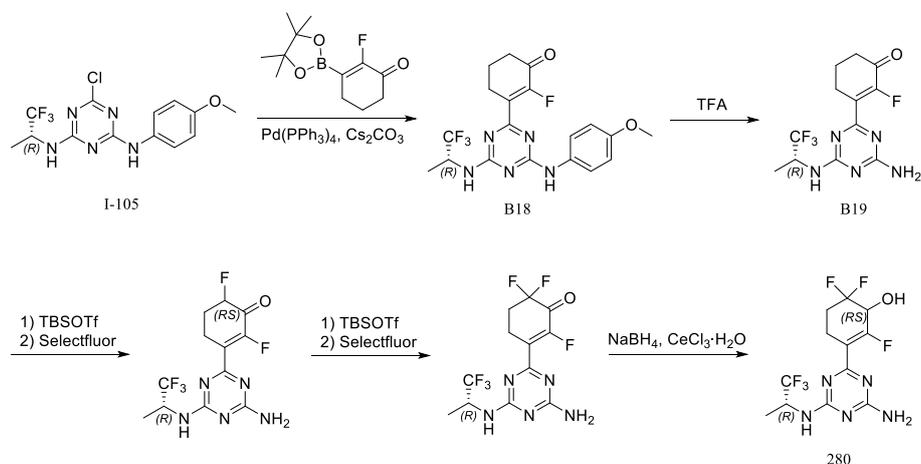
(C) 2,6,6-trifluoro-3-(4-(metoxiamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazina-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol

[00274] O composto 297 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa B do Composto 1, usando o composto B17 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 388,2 [M + H]⁺

[00275] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,04-4,92 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 3H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,31-2,04 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H).

Composto 280

3-(4-amino-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2,6,6-trifluoro-ciclo-hex-2-en-1-ol



(A) (R)-2-fluoro-3-(4-((4-metoxifenil)amino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)ciclo-hex-2-en-1-ona (B18)

[00276] O composto do título B18 foi preparado de acordo com o procedimento do Composto 1, utilizando o Intermediário I-105 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 440,2 [M + H]⁺

(B) (R)-3-(4-amino-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona (B19)

[00277] Uma mistura do Composto B18 (1,4 g, 3,19 mmol) em TFA (10 mL) foi agitada ao refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi recolhida, condensada sob pressão reduzida para dar o composto do título B19 como um

sólido amarelo (800 mg, rendimento 79%), o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

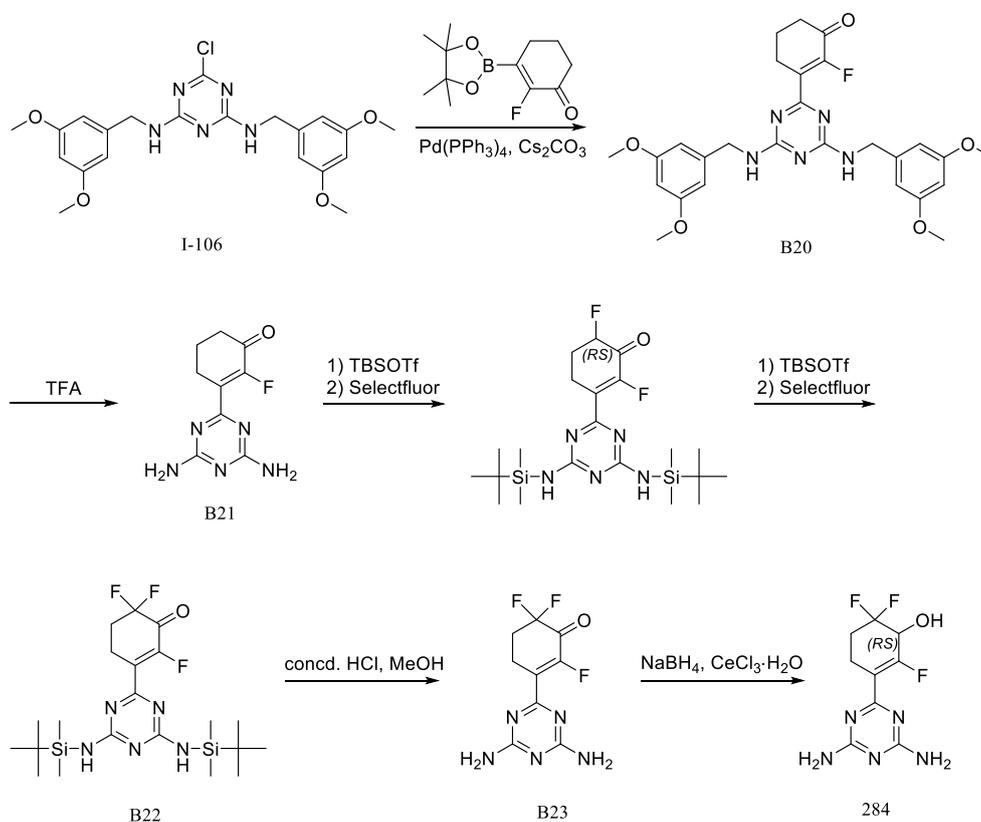
(C) 3-(4-amino-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ol

[00278] O composto 280 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 274, utilizando o composto B19 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 358,1 [M + H]⁺

[00279] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H).

Composto 284

3-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ol



(A) 3-(4,6-bis((3,5-dimetoxibenzil) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclo-hex-2-en-1-ona (B20)

[00280] O composto do título B20 foi preparado de acordo com o procedimento do Composto 1, utilizando o Intermediário I-106 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 542,1 [M + H]⁺

(B) 3-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorociclohex-2-en-1-ona (B21)

[00281] O composto do título B21 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa B do Composto 280, utilizando o composto B20 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 224,0 [M + H]⁺

(C) 3-(4,6-bis((terc-butildimetilsilil) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ona (B22)

[00282] O composto do título B22 foi preparado de acordo com o procedimento das etapas B e C do Composto 274, utilizando o composto B21 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 488,1 [M + H]⁺

(D) 3-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclo-hex-2-en-1-ona (B23)

[00283] Uma solução do Composto B22 (410 mg, 0,84 mmol) em solução aquosa concentrada de HCl (1 mL) e MeOH (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc e ajustada para pH = 8 com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi

recolhida, concentrada até à secura sob vácuo e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com MeOH e água) para dar o composto do título B23 como um sólido branco (150 mg, rendimento: 69%). MS (m/z): 260,0 [M + H]⁺

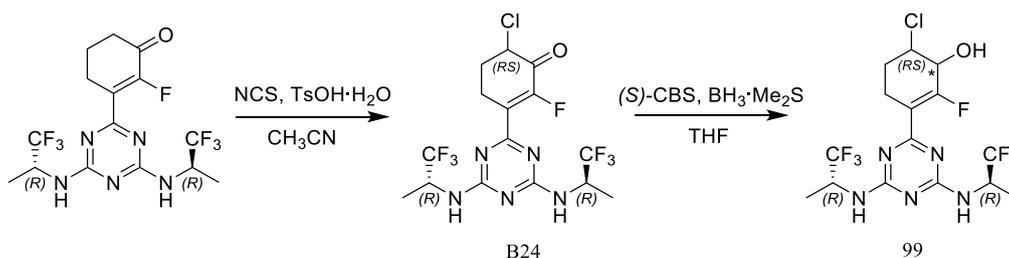
(E) 3-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluoro ciclo-hex-2-en-1-ol

[00284] O composto 284 foi preparado de acordo com o procedimento da Etapa B do Composto 1, utilizando o Composto B23 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 262,0 [M + H]⁺

[00285] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4,33-4,20 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 2H).

Composto 99

3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ol



(A) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ona

(B24)

[00286] A um tubo selado foi adicionado 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)

-2-fluorociclohex-2-en-1-ona (preparado de acordo com o procedimento do Composto 1 usando o Intermediário I-3, 700 mg, 1,69 mmol), NCS (224 mg, 1,69 mmol), TsOH · H₂O (321 mg, 1,69 mmol) e MeCN (10 mL) em sequência. A mistura foi aquecida a 80 °C e agitada por 16 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o composto do título B24 como um sólido branco (320 mg, rendimento 42,2%). MS (m/z): 450,1, 452,1 [M + H]⁺

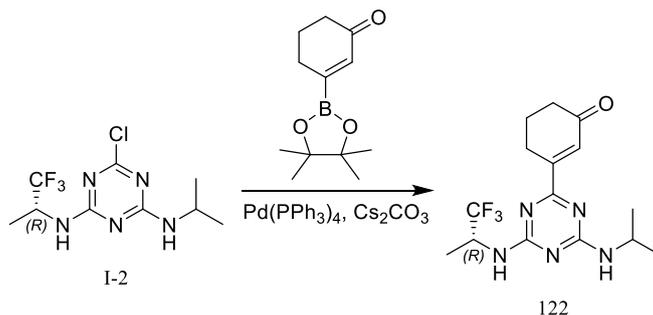
(B) 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2-fluoro-ciclo-hex-2-en-1-ol

[00287] O composto 99 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 39 utilizando o composto B24 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 452,1 [M + H]⁺

[00288] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,02-4,90 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H).

Composto 122

(R)-3-(4-(isopropilamino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona



[00289] A um balão foram adicionados o Intermediário I-2 (500 mg, 1,76 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (391 mg, 1,76 mmol), Cs₂CO₃ (1144 mg, 3,52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (101 mg, 0,09 mmol), 1,4-dioxano (20 mL) e água (4 mL). A mistura foi agitada a 80 °C por 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (350 mg, rendimento 57,9%). MS (m/z): 344,1 [M + H]⁺

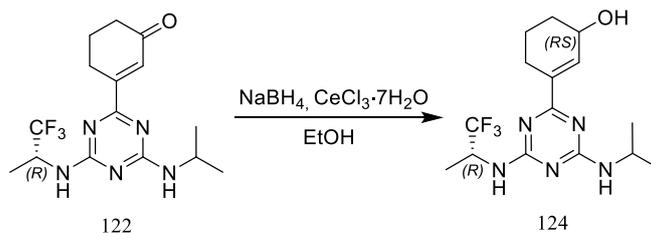
[00290] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,00 (s, 1H), 5,05-4,86 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H).

[00291] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 122 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|-----------|--------------------------|--|--------------------|
| 123 | | 362,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H). | I-2 |
| 295 | | 416,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,00-4,88 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 6H). | I-3 |

Composto 124

3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol

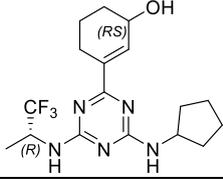
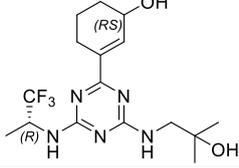
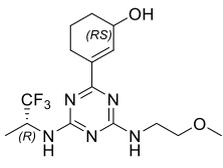
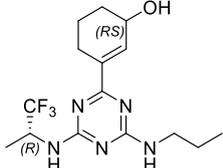
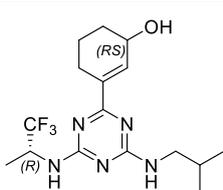
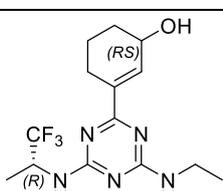
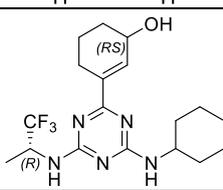
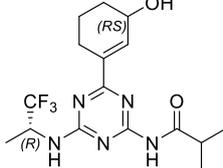


[00292] A um balão foram adicionados o Composto 122 (250 mg, 0,73 mmol), CeCl₃ · 7 H₂O (353 mg, 0,95 mmol) e EtOH (10 mL). A mistura foi arrefecida a 0 °C, foi adicionado NaBH₄ (36 mg, 0,95 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (3 mL) e água (20 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (210 mg, rendimento: 83,3%). MS (m/z): 346,0 [M + H]⁺

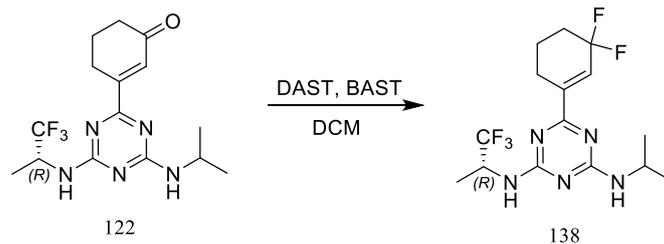
[00293] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,19-6,92 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 2,51-2,30 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 6H).

[00294] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 124, utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ^1H NMR | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|---|---------------|
| 125 | | 332,0 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,88-6,70 (m, 1H), 5,07-4,87 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,63-2,49 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 6H). | I-2 |
| 126 | | 400,0 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-7,01 (m, 1H), 5,08-4,87 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 6H). | I-3 |
| 127 | | 388,1 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H). | I-10 |
| 128 | | 358,1 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,26-6,90 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,60-4,26 (m, 2H), 2,56-2,23 (m, 4H), 2,11-1,81 (m, 4H), 1,79-1,49 (m, 4H), 1,42-1,28 (m, 3H). | I-15 |
| 129 | | 344,1 | ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27-6,85 (m, 1H), 5,17-4,95 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 1H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,53-2,27 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 0,84-0,67 (m, 2H), 0,58-0,46 (m, 2H). | I-16 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|------|
| 130 |  | 372,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,89 (m, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,41-4,18 (m, 2H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 3H). | I-12 |
| 131 |  | 376,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,24-6,95 (m, 1H), 5,12-4,90 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,19 (s, 6H). | I-7 |
| 132 |  | 362,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-6,91 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,53-2,32 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H). | I-17 |
| 133 |  | 346,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,02-6,87 (m, 1H), 5,11-4,90 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,55-2,28 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 3H), 0,97-0,89 (m, 3H). | I-18 |
| 134 |  | 360,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-6,90 (m, 1H), 5,14-4,89 (m, 1H), 4,45-4,21 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H). | I-13 |
| 135 |  | 332,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,28-6,88 (m, 1H), 5,14-4,93 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,57-2,27 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,20-1,13 (m, 3H). | I-19 |
| 136 |  | 386,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,92 (m, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 1H), 2,53-2,31 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,41-1,20 (m, 8H). | I-20 |
| 137 |  | 374,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,31-7,215 (m, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,16-2,81 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,22-1,11 (m, 6H). | I-4 |

Composto 138**(R)-6-(3,3-difluorociclohex-1-en-1-il)-N²-isopropil-N⁴-****(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

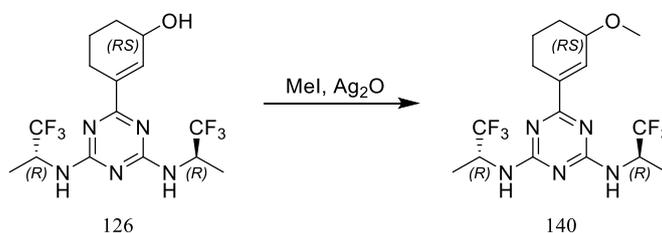


[00295] A um tubo selado foram adicionados o composto 122 (100 mg, 0,29 mmol), DAST (1 mL), BAST (1 mL) e DCM (10 mL). A mistura foi agitada a 80 °C por 48 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (40 mg, rendimento: 38,1%). MS (m/z): 366,1 [M + H]⁺

[00296] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,00-6,82 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,27-4,05 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 6H).

[00297] O composto 139 na tabela abaixo foi preparado de acordo com o procedimento dos compostos 138, utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Interme diário |
|-------|-----------|--------------------------|--|-------------------|
| 139 | | 394,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,12-6,83 (m, 1H), 5,07-4,92 (m, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,64-2,46 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 3H). | I-8 |

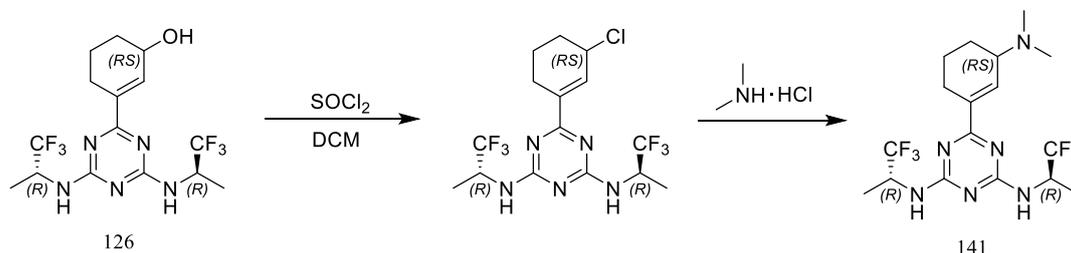
Composto 140**6-(3-metoxiciclohex-1-en-1-il)-N²,N⁴-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

[00298] Uma mistura do Composto 126 (100 mg, 0,25 mmol) e Ag₂O (115 mg, 0,5 mmol) em CH₃I (4 mL) foi agitada ao refluxo por 16 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (60 mg, rendimento: 58,3%). MS (m/z): 414,0 [M + H]⁺

[00299] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,27-7,08 (m, 1H), 5,05-4,87 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,51-2,34 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 6H).

Composto 141

6-(3-(dimetilamino)ciclo-hex-1-en-1-il)-N²,N⁴-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



[00300] A uma solução do Composto 126 (50 mg, 0,125 mmol) em DCM seco (3 mL) foi adicionado SOCl₂ (16 mg, 0,137 mmol) sob resfriamento em banho de gelo, e a mistura foi agitada em banho de gelo por 30 minutos. Em seguida, a solução foi carregada em um tubo selado, foi adicionado cloridrato de dimetilamina (20 mg, 0,25 mmol) e a mistura foi agitada ao refluxo durante a noite. Depois da reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e repartida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (10 mg, rendimento: 18,9%). MS (m/z): 427,0 [M + H]⁺

[00301] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,27-7,11 (m, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 6H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 6H).

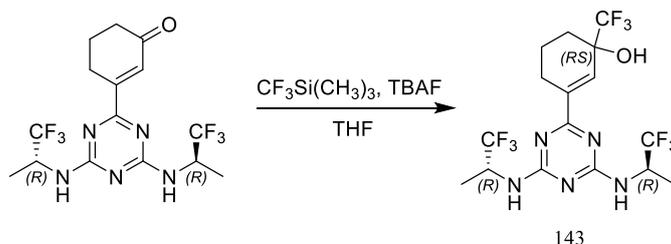
[00302] O composto 142 na tabela abaixo foi preparado de acordo com o procedimento do composto 141

usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter- mediário |
|-------|-----------|--------------------------|---|--------------------|
| 142 | | 413,1 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 7,26-7,06 (m, 1H), 5,08-4,91 (m, 2H), 3,89-3,73 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,63-2,44 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,76-1,57 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 6H). | Comp. 126 |

Composto 143

3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-1-(trifluorometil)-ciclo-hex 2-eno-1-ol



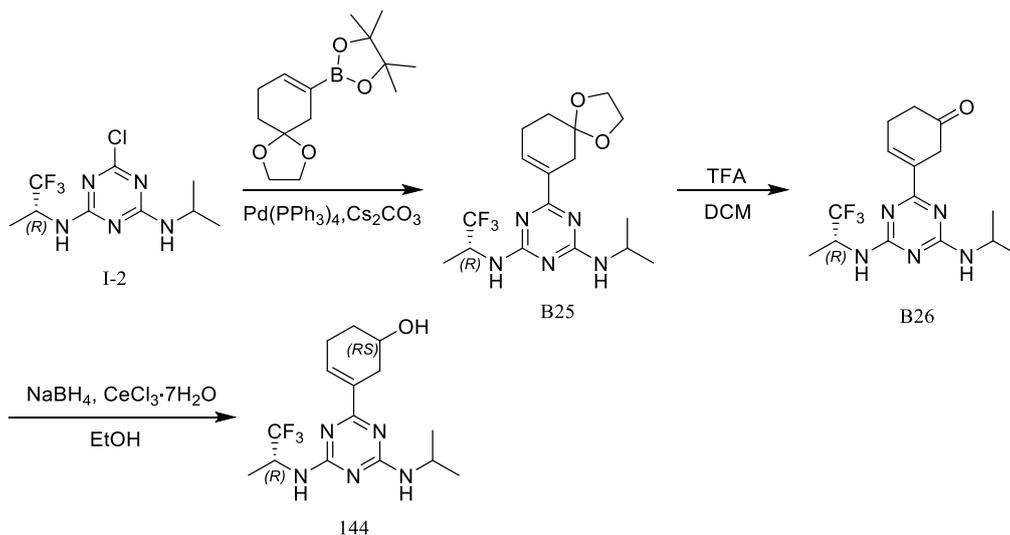
[00303] A uma solução de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)ciclohex-2-en-1-ona (preparada de acordo com o procedimento do Composto 122 utilizando intermediários e reagentes correspondentes, 100 mg, 0,25 mmol) e trimetil (trifluorometil)silano (142 mg, 1,25 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado TBAF (1M, 1,25 mL) em banho de gelo fresco. A mistura foi agitada ao refluxo durante 2 horas, extinta pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash

(eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (10 mg, rendimento: 8,6%). MS (m/z): 468,0 [M + H]⁺

[00304] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,10 (s, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 2,81-2,63 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 6H).

Composto 144

3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclohex-3-en-1-ol



(A) (R)-N²-isopropil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-il)-N⁴-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (B25)

[00305] Sob atmosfera de nitrogênio, a um balão foram adicionados o Intermediário I-2 (320 mg, 1,13 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-il)-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,13 mmol), Cs₂CO₃ (734 mg, 2,26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol), 1,4-dioxano

(10 mL) e água (2 mL). A mistura foi agitada a 80 °C por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título B25 como um sólido branco.

(B) (R)-3-(4-(isopropilamino)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-3-en-1-ona (B26)

[00306] À solução do Composto B25 em DCM seco (3 mL) foi adicionado TFA (3 mL) e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a reação foi extinta pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi recolhida, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título B26 como um sólido amarelo (200 mg, rendimento: 51,5%). MS (m/z): 344,3 [M + H]⁺

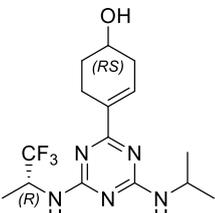
(C) 3-(4-(isopropilamino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclo-hex-3-en-1-ol

[00307] O composto 144 foi preparado de acordo com o procedimento do composto 124 utilizando o composto B26 e os reagentes correspondentes. MS (m/z): 346,3 [M + H]⁺

[00308] ¹H RMN (400 MHz, CD³OD): δ 7,27-6,96 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,28-4,07 (m, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,47-2,20 (m, 3H), 1,93-1,80 (m,

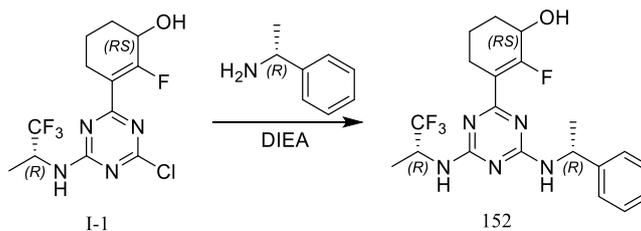
1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H), 1,24-1,13 (m, 6H).

[00309] O composto 145 na tabela abaixo foi preparado de acordo com o procedimento do composto 144 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|---|-----------------------|--|---------------|
| 145 |  | 346,3 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,1-6,90 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 6H). | I-2 |

Composto 152

2-fluoro-3-(4-((R)-1-fenetiletíl) amino)-6-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il) ciclo-hex-2-en-1-ol

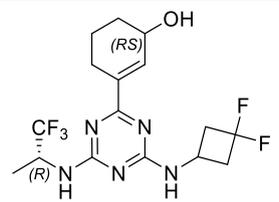
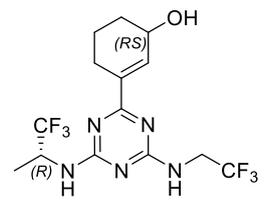
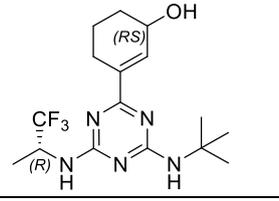


[00310] A um tubo selado foi adicionado o Intermediário I-1 (50 mg, 0,15 mmol), (R)-1-feniletan-1-amina (36 mg, 0,30 mmol), DIEA (77 mg, 0,60 mmol) e 1,4-dioxano (3 mL) em sequência. A mistura foi agitada a 100 °C por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e

purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (15 mg, rendimento: 23,4%). MS (m/z): 426,3 [M + H]⁺

[00311] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,35-7,15 (m, 5H), 5,22-4,60 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 2,62-2,23 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 1H).

[00312] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 152 utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|---|-----------------------|--|---------------|
| 153 |  | 394,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,21-6,96 (m, 1H), 5,09-4,88 (m, 1H), 4,39-4,13 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,71-2,50 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-25 |
| 154 |  | 386,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,26-7,03 (m, 1H), 5,07-4,90 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,21-4,02 (m, 2H), 2,49-2,33 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-25 |
| 155 |  | 360,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,21-6,89 (m, 1H), 5,07-4,87 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 3H). | I-25 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|------|
| 156 | | 358,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,25-6,90 (m, 1H), 5,13-4,93 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 6H), 0,80-0,72 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H). | I-25 |
| 157 | | 426,4 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,40-7,15 (m, 5H), 5,23-4,62 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 2,62-2,24 (m, 2H), 1,88-1,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 1H). | I-1 |
| 158 | | 390,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,88 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,03-0,86 (m, 1H), 0,56-0,30 (m, 3H), 0,26-0,15 (m, 1H). | I-1 |
| 159 | | 416,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 9H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 3H). | I-1 |
| 160 | | 452,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,89 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 2,68-2,43 (m, 7H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,121-2,06 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H). | I-1 |
| 161 | | 418,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,37-4,14 (m, 2H), 2,70-2,48 (m, 3H), 2,38-2,12 (m, 3H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 3H). | I-1 |
| 162 | | 362,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,10-4,89 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,70-1,59 (br, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H). | I-1 |

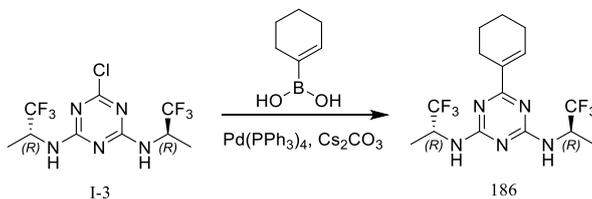
| | | | | |
|-----|--|-------|---|-----|
| 163 | | 392,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 3H), 0,96-0,88 (m, 6H). | I-1 |
| 164 | | 378,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,63-2,48 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 3H). | I-1 |
| 165 | | 378,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,63-2,48 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 3H). | I-1 |
| 166 | | 426,3 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,95 (m, 1H), 4,78-4,57 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H), 1,95-1,62 (m, 7H), 1,43-1,31 (m, 3H). | I-1 |
| 167 | | 392,4 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,93 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 3H), 0,98-0,88 (m, 6H). | I-1 |
| 168 | | 389,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,93 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 6H). | I-1 |
| 169 | | 382,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,27-1,19 (m, 3H). | I-1 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|------|
| 170 | | 382,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,27-1,19 (m, 3H). | I-1 |
| 171 | | 426,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,99-4,91 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,67-3,44 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 4H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 3H). | I-1 |
| 172 | | 394,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,93 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 3H), 1,28 (s, 9H). | I-1 |
| 173 | | 405,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,58-4,43 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,71-2,42 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 5H), 1,89-1,58 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 3H). | I-61 |
| 174 | | 400,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 6,07-5,70 (m, 1H), 5,01-4,88 (m, 1H), 4,52-4,35 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,28-1,21 (m, 3H). | I-61 |
| 175 | | 414,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,68-1,50 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,28-1,22 (m, 3H). | I-61 |
| 176 | | 408,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27-6,94 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-26 |
| 177 | | 408,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27-6,94 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H). | I-27 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|------|
| 178 | | 360,0 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7,17-6,98 (m, 1H), 5,18-4,90 (m, 2H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 3H). | I-27 |
| 179 | | 374 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-6,95 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H). | I-27 |
| 180 | | 374 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-6,95 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H). | I-27 |
| 181 | | 422,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,23-6,93 (m, 1H), 5,13-4,88 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,14-3,91 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,14-1,81 (m, 8H), 1,73-1,51 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H). | I-27 |
| 182 | | 388,2 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7,24-6,90 (m, 1H), 5,10-4,88 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,37-1,31 (m, 3H). | I-27 |
| 183 | | 376,3 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,20-6,93 (m, 1H), 5,07-4,89 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,20-1,15 (m, 3H). | I-27 |
| 184 | | 362,2 | $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7,19-6,91 (m, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,35-4,07 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 3H). | I-27 |

Composto 186

6-(ciclohex-1-en-1-il)-N²,N⁴-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



[00313] Sob atmosfera de nitrogênio, a um balão foi adicionado o Intermediário I-3 (150 mg, 0,44 mmol), ácido ciclohex-1-en-1-ilborônico (85 mg, 0,66 mmol), Cs₂CO₃ (290 mg, 0,88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 0,022 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) e água (2 mL) em sequência. A mistura foi agitada a 100 °C por 16 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do título como um sólido branco (154 mg, rendimento: 90,4%). MS (m/z): 384,1 [M + H]⁺

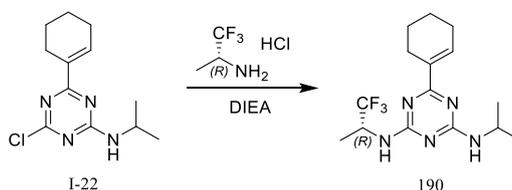
[00314] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,84-7,60 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,07-4,76 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 6H).

[00315] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 186 usando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Inter-Mediário |
|-------|-----------|--------------------------|---|----------------|
| 187 | | 300,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,20-6,87 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,53-0,39 (m, 4H), 0,29-0,16 (m, 4H). | I-6 |
| 188 | | 360,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,41-6,99 (m, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 3,60-3,34 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,19 (s, 6H). | I-7 |
| 189 | | 316,1 | ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 6,96-6,78 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H). | I-2 |

Composto 190

(R)-6-(ciclo-hex-1-en-1-il)-N²-isopropil-N⁴-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4- diamina



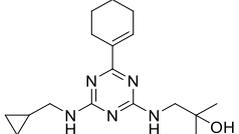
[00316] Uma mistura de intermediário I-22 (85 mg, 0,33 mmol), cloridrato de (R) -1,1,1-trifluoropropan-2-amina (201 mg, 1,34 mmol) e DIEA (0,47 mL, 2,69 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi agitado sob micro-ondas a 150 °C por 3 horas. Após a reação estar completa, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com PE/EA) para dar o composto do

título como um sólido amarelo (18 mg, rendimento 14%). MS (m/z): 330,1 [M + H]⁺

[00317] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,32-6,94 (m, 1H), 4,66-4,52 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 1H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 6H).

[00318] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento do Composto 190 utilizando os correspondentes intermediários e reagentes sob condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|-----------|-----------------------|--|---------------|
| 191 | | 328,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,19-6,85 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97-0,85 (m, 2H), 0,53-0,30 (m, 6H), 0,23-0,15 (m, 2H). | I-23 |
| 192 | | 342,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,30-7,02 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H), 0,30-0,19 (m, 2H). | I-24 |
| 193 | | 260,1 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,25-6,82 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 2H), 0,31-0,17 (m, 2H). | I-24 |
| 194 | | 288,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,24-6,85 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,53-0,43 (m, 2H), 0,29-0,18 (m, 2H). | I-24 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|------|
| 195 |  | 318,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,26-6,89 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,20 (s, 6H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 2H), 0,26-0,19 (m, 2H). | I-24 |
|-----|---|-------|--|------|

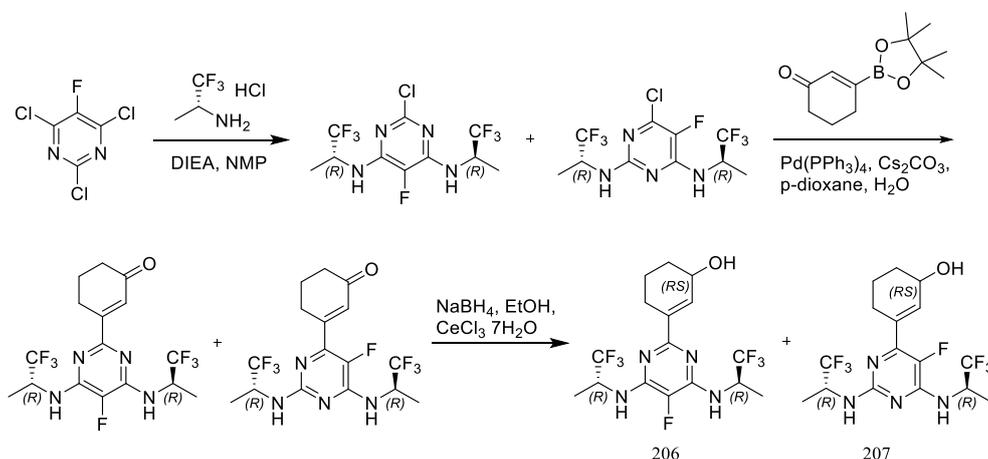
Compostos 206 e 207

3-(5-fluoro-4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)

pirimidin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol e

3-(5-fluoro-2,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)

pirimidin-4-il)ciclo-hex-2-en-1-ol



(A) Uma mistura de 2-cloro-5-fluoro- N^4, N^6 -bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirimidina-4,6-diamina e 6-cloro-5-fluoro- N^2, N^4 -bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirimidina-2,4-diamina

[00319] Sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura de cloridrato de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (1,12 g, 5,6 mmol), cloridrato de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (2,51g, 16,8 mmol), DIEA (4,22 g, 56 mmol) e N-metilpirrolidona (5 mL) foram agitados sob micro-ondas a 200 °C por 1 hora. Depois de

resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi injetada diretamente na coluna RP-C18 e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente de água/MeOH = 100:0-0:100) para dar o produto como um sólido branco (80 mg, rendimento 4,2%). MS (m/z): 354,9 [M + H]⁺

(B) Uma mistura de 3-(5-fluoro-4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona e 3-(5-fluoro-2,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)ciclo-hex-2-en-1-ona

[00320] Sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura do produto obtido na etapa (A) (80mg, 0,23 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona (50 mg, 0,23 mmol), Cs₂CO₃ (150 mg, 0,46 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) e água (1,5 mL) foi agitada no micro-ondas a 130 °C por 40 minutos. Depois de arrefecida à temperatura ambiente, a mistura foi condensada e purificada por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar o produto como um sólido branco (60 mg, rendimento: 63,2%). MS (m/z): 415,0 [M + H]⁺

(C) 3-(5-fluoro-4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidin-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ol e 3-(5-fluoro-2,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)ciclo-hex-2-en-1-ol

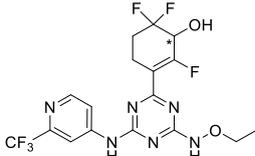
[00321] Os compostos 206 e 207 foram preparados de acordo com o procedimento do composto 124 utilizando a mistura

de 3-(5-fluoro-4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidina-2-il)ciclo-hex-2-en-1-ona e 3-(5-fluoro-2,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)ciclo-hex-2-en-1-ona obtido na etapa (B) e reagentes correspondentes, e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0: 100).

[00322] **Composto 206**, MS (m/z): 417,0 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,97-6,89 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 6H).

[00323] **Composto 207**, MS (m/z): 417,0 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,47-6,40 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00324] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima, usando os intermediários e reagentes correspondentes em condições apropriadas que serão reconhecidas pela POSITA:

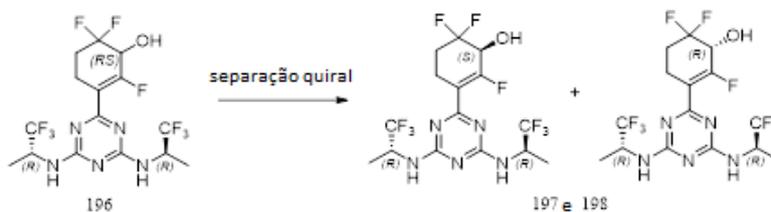
| Comp. | Estrutura | MS (M+H) ⁺ | ¹ H NMR | Intermediário |
|-------|---|-----------------------|---|---------------|
| 212 |  | 451,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,54-8,35 (m, 2H), 7,98-7,78 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 3H). | I-93 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|-------|
| 213 | | 477,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50-8,31 (m, 2H), 8,00-7,88 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,90-2,73 (m, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 2H). | I-94 |
| 214 | | 480,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,92-8,76 (m, 1H), 8,73-8,64 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,34-2,07 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). | I-95 |
| 215 | | 429,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05-7,88 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). | I-65 |
| 216 | | 445,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 1H), 7,64-7,47 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,32-2,03 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). | I-96 |
| 217 | | 465,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61-8,28 (m, 2H), 8,07-7,76 (m, 1H), 4,42-4,16 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,10-0,90 (m, 3H). | I-97 |
| 218 | | 497,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61-8,26 (m, 2H), 7,91-7,74 (m, 1H), 4,45-4,21 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 4H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,65-2,41 (m, 3H), 2,30-2,05 (m, 2H). | I-98 |
| 220 | | 501,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,77-7,63 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,39-4,18 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,89-2,45 (m, 2H), 2,33-2,02 (m, 2H), 1,17-0,98 (m, 2H), 0,60-0,47 (m, 2H), 0,44-0,27 (m, 6H). | I-99 |
| 221 | | 483,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50-8,37 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 4H), 4,34-4,27 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,31-2,05 (m, 2H). | I-100 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|-------|
| 243 | | 434,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,86 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 4H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27- 2,02 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 3H). | I-101 |
| 244 | | 400,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,90 (br, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 2,85-2,39 (m, 2H), 2,32-2,02 (m, 2H), 1,43- 1,29 (m, 3H), 1,23-1,09 (m, 6H). | I-2 |
| 299 | | 434,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,86 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 4H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,29- 1,98 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 3H). | I-102 |
| 300 | | 545,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60-8,47 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 4,01 -3,66 (m, 4H), 2,89- 2,73 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,41-2,06 (m, 4H). | I-103 |
| 301 | | 533,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51-8,43 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 4H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,36-2,06 (m, 2H). | I-104 |

Compostos 197 e 198

Diastereoisômeros opticamente puros de 3-(4,6-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,6,6-trifluorociclohex-2-en-1-ol

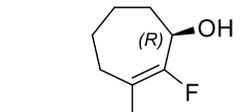
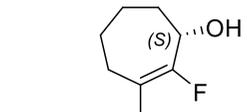
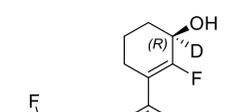
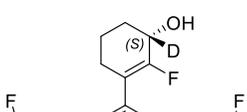
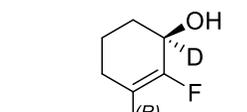
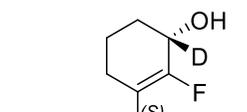


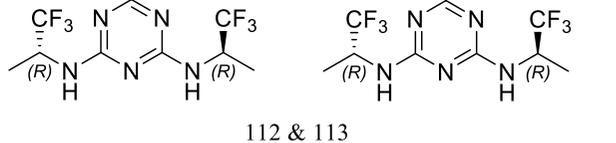
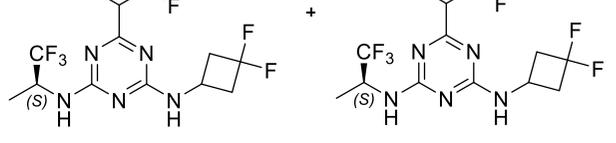
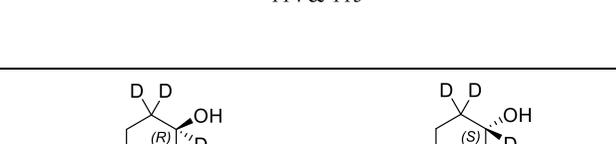
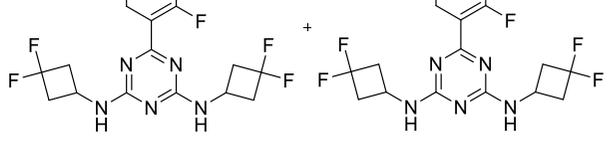
[00325] O Composto 196 foi resolvido por HPLC quiral para fornecer um par de diastereoisômeros opticamente puros, Compostos 197 e 198 (condições de HPLC quiral: Instrumento de preparação: Shimadzu LC-10AD vp; Coluna: Daicel AD-H (250 mm * 30 mm, 5 um); fase móvel: n-heptano/isopropanol = 90/10; vazão: 40 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C). O primeiro eluente (RT = 4,203 min) foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar um composto nomeado como Composto 197, de% = 99,27%, MS (m/z): 454,1 [M + 1]⁺. O segundo eluente (RT = 5,906 min) foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com gradiente PE/EA = 100:0-0:100) para dar um composto nomeado como Composto 198, de% = 97,82%, MS (m/z): 454,2 [M + 1]⁺.

[00326] **Composto 197:** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25 -2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).

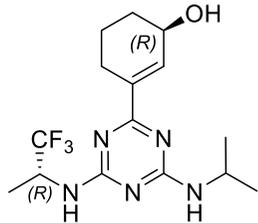
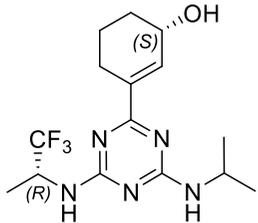
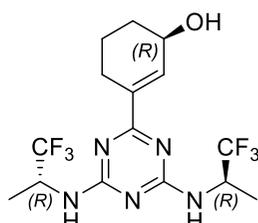
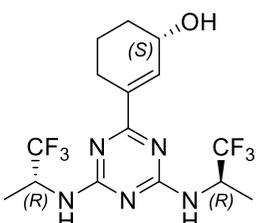
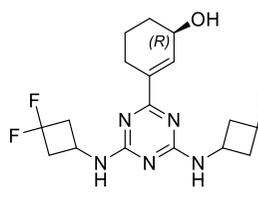
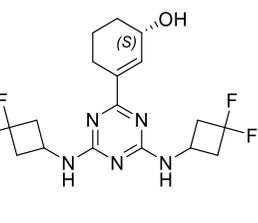
[00327] **Composto 198:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25 -2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).

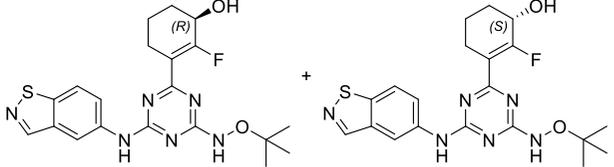
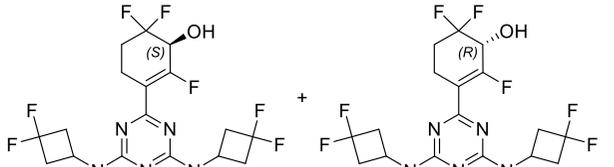
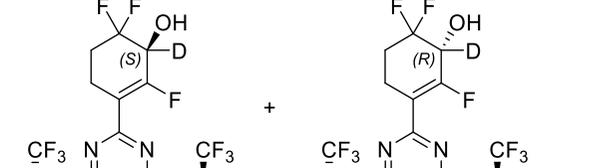
[00328] Os compostos na tabela abaixo foram preparados de acordo com o procedimento dos Compostos 197 e 198 usando os compostos correspondentes e sob condições adequadas de HPLC (taxa de fluxo: 0,5 mL/min; comprimento de onda de detecção: UV 254 nm):

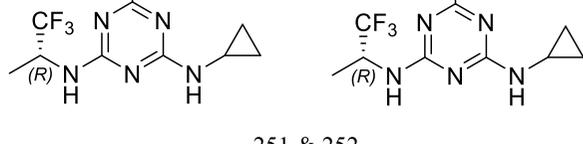
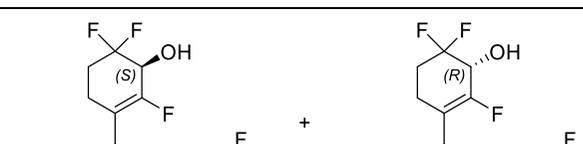
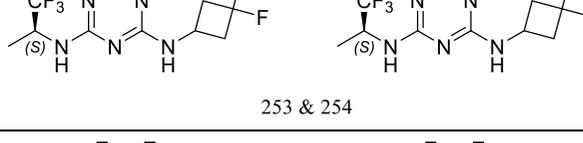
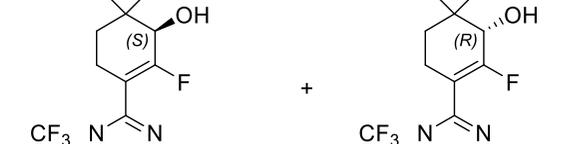
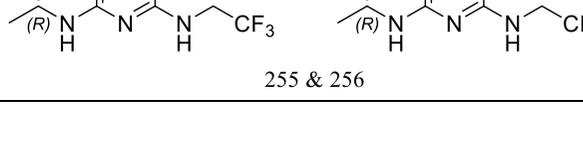
| | | | | | | | |
|-----------|--|-------|---|--------|--------------|--|----|
| 106 |  | 432,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H) | 10,540 | de% = 97,79% | Coluna: AS-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 90/10 | 19 |
| 107 |  | 432,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H) | 18,120 | de% = 97,84% | | |
| 106 & 107 | | | | | | | |
| 108 |  | 407,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H) | 4,596 | de% = 99,8% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 70/30 | 19 |
| 109 |  | 407,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H). | 4,897 | de% = 99,32% | | |
| 108 & 109 | | | | | | | |
| 110 |  | 419,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H) | 10,090 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 90/10 | 18 |
| 111 |  | 419,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H) | 16,800 | de% = 100% | | |
| 110 & 111 | | | | | | | |

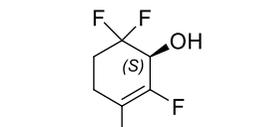
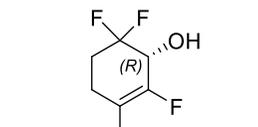
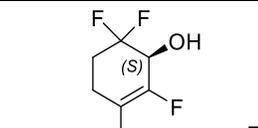
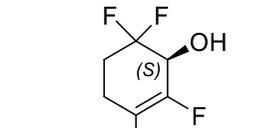
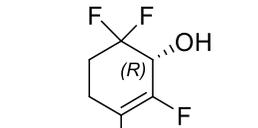
| | | | | | | | |
|-----------|---|-------|--|--------|--------------|--|----|
| 112 |  | 421,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H) | 5,500 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano /isopropano 1 = 80/20 | 83 |
| 113 |  | 421,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H) | 7,420 | de% = 97,54% | | |
| 112 & 113 | | | | | | | |
| 114 |  | 415,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H) | 5,960 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/ isopropanol = 80/20 | 90 |
| 115 |  | 415,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H) | 7,800 | de% = 98,30% | | |
| 114 & 115 | | | | | | | |
| 116 |  | 409,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H) | 10,170 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/ isopropanol = 80/20 | 91 |
| 117 |  | 409,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H) | 13,590 | de% = 99,16% | | |
| 116 & 117 | | | | | | | |

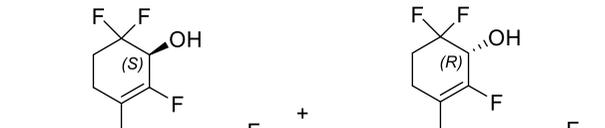
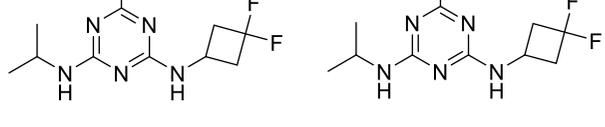
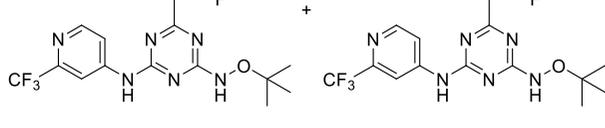
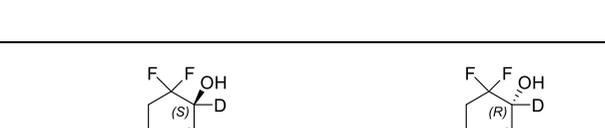
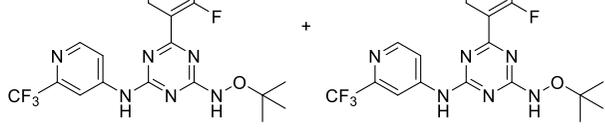
| | | | | | | | |
|-----|---------------|-------|--|-------|--------------|---|----|
| 118 | | 364,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,96-1,57 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 6H) | 1,334 | de% = 97,56% | Coluna: AS-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 90/10 | 33 |
| 119 | 118 & 119 | 364,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,93-1,59 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H) | 1,403 | de% = 100% | | |
| 120 | | 412,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,05-4,89 (m, 1H), 4,41-4,13 (m, 2H), 3,08-2,80 (m, 2H), 2,78-2,24 (m, 4H), 2,01-1,60 (m, 4H), 1,47-1,24 (m, 3H) | 2,589 | de% = 100% | Coluna: OJ-H (0,46 cm I.D. \times 25 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol (0,1% Et_2NH) = 90/10 | 31 |
| 121 | 120 & 121 | 412,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,07-4,88 (m, 1H), 4,39-4,13 (m, 2H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,77-2,23 (m, 4H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,45-1,28 (m, 3H) | 3,189 | de% = 100% | | |

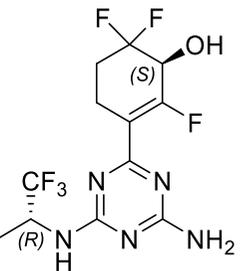
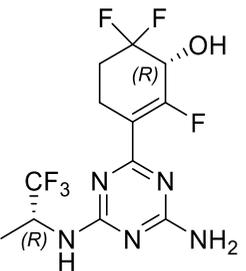
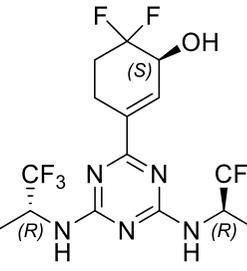
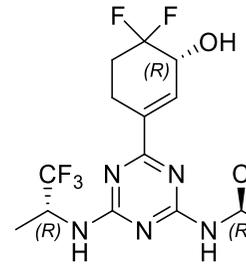
| | | | | | | | |
|-----|--|-------|---|-------|---------------|---|-----|
| 146 |  | 346,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,21-6,90 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,26-1,13 (m, 6H) | 1,526 | de% = 100% | Coluna: AS-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | 124 |
| 147 |  146 & 147 | 346,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,18-6,93 (m, 1H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 1H), 2,51-2,28 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H) | 1,995 | de% = 99,774% | | |
| 148 |  | 400,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-7,03 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H) | 1,169 | de% = 100% | Coluna: AS-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol (0,1% Et_2NH) = 80/20 | 126 |
| 149 |  148 & 149 | 400,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-7,03 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H) | 2,443 | de% = 100% | | |
| 150 |  | 388,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H) | 2,492 | ee% = 100% | Coluna: AS-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 70/30 | 127 |
| 151 |  150 & 151 | 388,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H) | 3,658 | ee% = 100% | | |

| | | | | | | | |
|-----|--|-------|--|-------|--------------|---|-----|
| 222 |  <p style="text-align: center;">222 & 223</p> | 431,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,93-8,78 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,33 (s, 9H) | 5,097 | ee% = 99,89% | Coluna: IC-H (0,46 cm I.D. × 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 60/40 | 34 |
| 223 | | 431,0 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,93-8,75 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,33 (s, 9H) | 6,651 | ee% = 97,67% | | |
| 236 |  <p style="text-align: center;">236 & 237</p> | 442,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,41-4,08 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,74-2,43 (m, 6H), 2,25-2,02 (m, 2H) | 4,121 | ee% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. × 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol (0,1% Et ₂ NH) = 80/20 | 203 |
| 237 | | 442,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,41-4,08 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,74-2,43 (m, 6H), 2,25-2,02 (m, 2H) | 4,453 | ee% = 100% | | |
| 249 |  <p style="text-align: center;">249 & 250</p> | 455,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H) | 2,293 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. × 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol (0,1% Et ₂ NH) = 80/20 | 211 |
| 250 | | 455,2 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H) | 2,898 | de% = 100% | | |

| | | | | | | | |
|-----|--|-------|--|-------|--------------|---|-----|
| 251 |  | 398,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,14-4,92 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 3H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H) | 2,179 | de% = 100% | Coluna: OJ-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 238 |
| 252 |  251 & 252 | 398,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,94 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 2H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,57-0,47 (m, 2H) | 2,465 | de% = 99,76% | Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 90/10 | |
| 253 |  | 448,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,89 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,81-2,43 (m, 4H), 2,31-1,96 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 3H) | 3,225 | de% = 100% | Coluna: OJ-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 239 |
| 254 |  253 & 254 | 448,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,05-4,92 (m, 1H), 4,34-4,14 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,80-2,45 (m, 4H), 2,29-2,01 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H) | 3,790 | de% = 100% | Fase móvel: n-heptano/etanol = 80/20 | |
| 255 |  | 440,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,97-4,83 (m, 1H), 4,29-3,90 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,26-1,93 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 3H) | 3,119 | de% = 100% | Coluna: OJ-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 245 |
| 256 |  255 & 256 | 440,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,82 (m, 1H), 4,27-3,84 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 3H) | 3,644 | de% = 100% | Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | |

| | | | | | | | |
|-----|--|-------|---|-------|--------------|---|-----|
| 257 |  | 400,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,33-3,14 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,17-2,96 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,88-0,80 (m, 3H) | 3,436 | de% = 99,24% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 248 |
| 258 |  | 400,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,90-4,83 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,34-3,13 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,54-2,33 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,89-0,81 (m, 3H) | 4,005 | de% = 99,74% | Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | |
| 262 |  | 447,9 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,04-4,95 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,84-2,45 (m, 4H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 3H) | 3,388 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 259 |
| 263 |  | 448,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,92-4,83 (m, 1H), 4,31-4,04 (m, 2H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,72-2,34 (m, 4H), 2,18-1,91 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 3H) | 3,968 | de% = 99,48% | Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | |
| 264 |  | 398,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,83 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 2H), 2,53-2,34 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,47-0,39 (m, 2H) | 3,524 | de% = 99,56% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); | 260 |
| 265 |  | 398,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,03-4,83 (m, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 2H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,19-1,94 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 0,71-0,53 (m, 2H), 0,51-0,35 (m, 2H) | 3,737 | de% = 99,58% | Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | |

| | | | | | | | |
|-----|---|-------|---|-------|------------|--|-----|
| 272 |  | 394,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H) | 4,176 | ee% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 70/30 | 261 |
| 273 |  272 & 273 | 394,0 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H) | 4,696 | ee% = 100% | | |
| 285 |  | 479,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H) | 3,399 | ee% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 70/30 | 275 |
| 286 |  285 & 286 | 479,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H) | 4,089 | ee% = 100% | | |
| 287 |  | 480,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H) | 3,400 | ee% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 70/30 | 276 |
| 288 |  287 & 288 | 480,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H) | 4,086 | ee% = 100% | | |

| | | | | | | | |
|-----------|---|-------|--|-------|------------|--|-----|
| 289 |  | 358,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H) | 3,506 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | 280 |
| 290 |  | 358,1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H) | 3,754 | de% = 100% | | |
| 289 & 290 | | | | | | | |
| 291 |  | 436,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H) | 2,376 | de% = 100% | Coluna: AD-H (0,46 cm I.D. \times 15 cm L); Fase móvel: n-heptano/isopropanol = 80/20 | 281 |
| 292 |  | 436,2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H) | 3,321 | de% = 100% | | |
| 291 & 292 | | | | | | | |

Exemplo 3. Determinação fluorescente da atividade celular de IDH2-R140Q**Materiais:**

[00329] Células U87MGR140Q: As células U87MG foram adquiridas no banco de células ATCC e depois transfectadas com plasmídeo contendo a mutação de IDH2-R140Q, e células monoclonais que expressam estavelmente a mutação R140Q foram isoladas para experiências. As células foram cultivadas em meio MEM contendo 10% de FBS.

[00330] Placa de 96 poços a: Beckman Dickinson, No. de Catálogo 353072.

[00331] Placa de 96 poços b: Thermo, No. de Catálogo 249952.

[00332] Placa de 96 poços c: Greiner, No. de Catálogo 675076.

Preparação da solução:

[00333] Solução de reação enzimática: 1 mM de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), 0,6 ng/ μ L de D-2-hidroxioglutarato desidrogenase (D2HGDH), 0,8 U/mL de lipoamidase desidrogenase (diaforase) e 60 μ M de resazurina em 40 mM de tampão Tris.

[00334] Solução mãe padrão: O padrão de sal de sódio 2-HG foi diluído em série em meio MEM isento de soro para produzir uma solução mãe padrão. As concentrações finais de

gradiente são: 500 μM , 167 μM , 56 μM , 18,5 μM , 6 μM , 2 μM , 0,7 μM , 0,2 μM .

Métodos:

[00335] 100 μL de células U87MGR140Q foram semeadas a uma densidade de $6 \times 10^4/\text{mL}$ por poço em uma placa de 96 poços a. A placa foi incubada a 37 °C com 5% de CO_2 durante a noite e, em seguida, 10 μL por poço de solução de composto diluído em MEM sem soro (concentração final do composto de teste: 10 μM , 3,3 μM , 1,1 μM , 0,37 μM , 0,12 μM , 0,041 μM , 0,014 μM e 0,005 μM , a concentração final de DMSO é de 0,5%) ou 10 μL de solução de controle (meio MEM isento de soro contendo 0,5% de DMSO em concentração final) foi adicionado e incubado por 72 horas.

[00336] De cada poço da placa de 96 poços a, 50 μL do sobrenadante da cultura foram transferidos para o poço correspondente da placa de 96 poços b; ao mesmo tempo, 50 μL da solução padrão de meia curva foram adicionados a outros poços da placa de 96 poços b. Em seguida, 10 mL de ácido clorídrico 360 mM foram adicionados a todos os poços. Após agitação e mistura, a placa foi colocada em gelo por 10 minutos e, em seguida, foram adicionados 10 mL de Tris-base 420 mM. Após agitação e mistura, a placa foi colocada em gelo por mais 5 minutos. Em seguida, a placa foi centrifugada a 2500 rpm por 10 minutos.

[00337] Após centrifugação, de cada poço da placa de 96 poços b, 20 µL do sobrenadante foram transferidos para a placa de 96 poços c. Um adicional de 80 mL da solução de reação enzimática foi adicionado a cada poço e incubado a 25°C por 90 minutos.

Detecção:

[00338] A placa c foi medida no instrumento Tecan Infinite F500 Reader com excitação a 544 nm e emissão de 590 nm. Foi feita uma curva padrão do valor de fluorescência versus a concentração de 2-HG correspondente, e a concentração de 2-HG correspondente a cada ponto de concentração do composto foi calculada, a razão de inibição foi calculada e os dados foram analisados usando XLfit5 (ID Business Solutions Limited) para obter o valor de IC₅₀.

[00339] A taxa de inibição foi calculada da seguinte forma:

Razão de Inibição (IH%) = (1 - concentração de 2-HG de células tratadas com composto de teste/concentração de 2-HG de células de controle) x 100%.

[00340] Os itens a seguir são os valores de atividade de alguns dos compostos da invenção determinados neste exemplo.

| Composto | IC ₅₀ (µM) | Composto | IC ₅₀ (µM) | Composto | IC ₅₀ (µM) | Composto | IC ₅₀ (µM) |
|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|
| 1 | 0,097 | 73 | 0,064 | 148 | 1,558 | 221 | 0,487 |

| | | | | | | | |
|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 2 | 0,137 | 74 | 0,034 | 149 | 0,177 | 222 | 0,065 |
| 3 | 0,866 | 75 | 0,218 | 150 | 0,541 | 224 | 0,137 |
| 4 | 0,080 | 78 | 0,069 | 151 | 0,039 | 225 | 0,036 |
| 5 | 0,093 | 79 | 0,106 | 152 | 0,300 | 226 | 0,361 |
| 6 | 0,115 | 80 | 0,079 | 153 | 0,099 | 227 | 0,048 |
| 7 | 0,087 | 81 | 0,099 | 154 | 0,202 | 228 | 0,417 |
| 8 | 0,216 | 82 | 0,075 | 155 | 0,319 | 229 | 0,383 |
| 9 | 0,571 | 83 | 0,203 | 156 | 0,657 | 230 | 0,658 |
| 10 | 0,113 | 84 | 0,048 | 157 | 0,141 | 231 | 0,037 |
| 11 | 0,284 | 85 | 0,035 | 158 | 0,278 | 232 | 0,040 |
| 12 | 0,199 | 86 | 0,021 | 159 | 0,205 | 233 | 0,368 |
| 13 | 0,373 | 87 | 0,205 | 160 | 0,180 | 234 | 0,078 |
| 14 | 0,230 | 89 | 0,057 | 162 | 0,177 | 235 | 0,130 |
| 15 | 0,259 | 90 | 0,065 | 163 | 0,162 | 236 | 0,045 |
| 16 | 0,326 | 91 | 0,058 | 164 | 0,176 | 237 | 1,492 |
| 17 | 1,616 | 92 | 0,143 | 165 | 0,198 | 238 | 0,139 |
| 18 | 0,110 | 94 | 0,131 | 166 | 0,180 | 239 | 0,046 |
| 19 | 0,083 | 95 | 0,043 | 167 | 0,327 | 240 | 0,984 |
| 20 | 0,232 | 96 | 0,675 | 169 | 0,738 | 241 | 0,100 |
| 21 | 0,099 | 97 | 0,052 | 170 | 1,382 | 242 | 0,802 |
| 22 | 0,336 | 98 | 0,344 | 171 | 0,268 | 243 | 1,175 |
| 23 | 0,192 | 99 | 0,553 | 172 | 0,344 | 244 | 0,053 |
| 24 | 0,197 | 100 | 2,905 | 174 | 0,096 | 245 | 0,102 |
| 25 | 0,665 | 101 | 0,080 | 175 | 0,291 | 248 | 0,093 |
| 27 | 0,148 | 102 | 0,051 | 176 | 0,612 | 249 | 0,072 |
| 28 | 0,123 | 103 | 1,002 | 177 | 0,046 | 250 | 2,473 |
| 29 | 0,177 | 104 | 2,079 | 178 | 0,934 | 252 | 0,050 |
| 30 | 0,228 | 105 | 0,040 | 179 | 0,598 | 254 | 0,025 |
| 31 | 0,110 | 106 | 0,106 | 180 | 0,531 | 255 | 0,078 |
| 32 | 0,080 | 107 | 0,554 | 181 | 0,177 | 257 | 0,056 |
| 34 | 0,145 | 108 | 2,226 | 182 | 1,231 | 259 | 0,057 |
| 35 | 0,591 | 109 | 0,057 | 183 | 0,507 | 260 | 0,094 |

| | | | | | | | |
|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 36 | 0,181 | 110 | 0,070 | 184 | 3,779 | 261 | 0,094 |
| 37 | 1,911 | 111 | 2,257 | 186 | 0,677 | 262 | 0,056 |
| 38 | 1,619 | 112 | 0,098 | 187 | 0,742 | 263 | 1,394 |
| 39 | 0,164 | 113 | 2,059 | 188 | 5,015 | 264 | 0,084 |
| 40 | 0,106 | 114 | 1,716 | 189 | 1,415 | 266 | 0,033 |
| 41 | 0,297 | 115 | 0,059 | 190 | 0,413 | 267 | 1,327 |
| 42 | 0,152 | 116 | 2,620 | 191 | 0,999 | 268 | 0,349 |
| 43 | 0,328 | 117 | 0,095 | 192 | 0,314 | 269 | 0,137 |
| 44 | 3,149 | 118 | 0,106 | 196 | 0,094 | 270 | 0,109 |
| 47 | 0,059 | 119 | 3,393 | 197 | 0,041 | 272 | 0,051 |
| 49 | 0,210 | 120 | 2,397 | 198 | 0,845 | 273 | 1,228 |
| 50 | 0,072 | 121 | 0,068 | 199 | 1,504 | 274 | 0,084 |
| 51 | 0,125 | 122 | 1,340 | 200 | 0,632 | 275 | 0,062 |
| 52 | 0,229 | 124 | 0,137 | 201 | 0,045 | 276 | 0,081 |
| 53 | 0,131 | 125 | 1,671 | 202 | 0,383 | 277 | 0,156 |
| 54 | 0,015 | 126 | 0,086 | 203 | 0,098 | 278 | 0,148 |
| 55 | 0,103 | 127 | 0,064 | 204 | 0,209 | 279 | 0,170 |
| 56 | 0,093 | 128 | 0,092 | 205 | 0,803 | 280 | >10 |
| 57 | 2,180 | 129 | 0,171 | 207 | 0,564 | 281 | 0,690 |
| 58 | 0,169 | 130 | 0,067 | 208 | 0,102 | 282 | 0,343 |
| 59 | 0,221 | 131 | 2,798 | 209 | 0,078 | 283 | 0,174 |
| 60 | 0,590 | 133 | 0,174 | 210 | 0,093 | 285 | 0,034 |
| 61 | 0,170 | 134 | 0,100 | 211 | 0,097 | 286 | 0,165 |
| 62 | 1,343 | 135 | 0,336 | 212 | 0,063 | 287 | 0,095 |
| 64 | 1,628 | 136 | 0,296 | 213 | 0,038 | 288 | 0,035 |
| 65 | 0,152 | 137 | 1,540 | 214 | 0,108 | 291 | 0,201 |
| 67 | 2,374 | 138 | 0,504 | 215 | 0,079 | 292 | 3,456 |
| 68 | 0,435 | 139 | 2,505 | 216 | 0,082 | 293 | 0,637 |
| 69 | 0,173 | 140 | 2,390 | 217 | 0,069 | 294 | 0,425 |
| 70 | 0,112 | 144 | 2,748 | 218 | 0,381 | 296 | 0,423 |
| 71 | 0,050 | 146 | 0,999 | 219 | 0,707 | 297 | 2,660 |
| 72 | 0,042 | 147 | 0,067 | 220 | 0,059 | 298 | 0,620 |

Exemplo 4. Determinação fluorescente da atividade celular de IDH1-R132H

[00341] A atividade inibidora de 2-HG dos compostos da invenção em células U87MGR132H transfectadas com o plasmídeo mutante IDH1-R132H foi determinada de acordo com o método do Exemplo 3.

[00342] Os itens a seguir são os valores de atividade de alguns dos compostos da invenção determinados neste exemplo.

| Composto | IC ₅₀ (μ M) | Composto | IC ₅₀ (μ M) | Composto | IC ₅₀ (μ M) | Composto | IC ₅₀ (μ M) |
|----------|--------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|--------------------------------|
| 2 | 0,365 | 94 | 1,144 | 198 | 1,893 | 245 | 1,499 |
| 4 | 0,750 | 95 | 0,317 | 199 | >10 | 248 | 4,338 |
| 5 | 0,869 | 96 | 2,703 | 200 | >10 | 249 | 0,134 |
| 6 | 0,670 | 97 | 0,047 | 201 | 0,109 | 250 | 2,480 |
| 7 | 1,503 | 98 | 0,254 | 202 | 1,101 | 252 | 2,621 |
| 8 | 1,221 | 99 | 0,938 | 203 | 0,733 | 254 | 0,262 |
| 11 | 1,016 | 101 | 1,141 | 204 | >10 | 255 | 0,715 |
| 13 | 2,076 | 102 | 0,232 | 205 | >10 | 257 | 1,380 |
| 14 | 1,326 | 103 | 2,501 | 207 | 1,510 | 259 | 0,213 |
| 15 | 0,619 | 105 | 0,351 | 208 | 1,499 | 260 | >10 |
| 18 | 0,219 | 106 | 0,272 | 209 | 1,763 | 261 | 2,231 |
| 19 | 0,421 | 107 | 1,751 | 210 | 4,338 | 262 | 0,182 |
| 21 | 0,234 | 109 | 0,279 | 211 | 0,175 | 263 | 3,513 |
| 24 | 0,769 | 110 | 0,160 | 212 | >10 | 264 | >10 |
| 31 | 0,280 | 118 | 2,141 | 213 | >10 | 266 | 0,043 |
| 32 | 0,610 | 119 | >10 | 214 | >10 | 267 | 3,566 |
| 34 | >10 | 121 | 0,186 | 215 | >10 | 268 | 0,939 |
| 39 | 1,913 | 124 | 0,658 | 216 | 8,519 | 269 | 0,296 |

| | | | | | | | |
|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 40 | 0,450 | 126 | 0,289 | 217 | >10 | 270 | 2,853 |
| 41 | 1,627 | 127 | 0,203 | 218 | >10 | 272 | 2,086 |
| 47 | 5,636 | 130 | 0,733 | 219 | 3,232 | 273 | >10 |
| 51 | 6,042 | 134 | 2,472 | 220 | 2,878 | 274 | 3,284 |
| 52 | 2,245 | 136 | 1,342 | 221 | >10 | 275 | 8,017 |
| 54 | 1,683 | 147 | 0,372 | 222 | >10 | 276 | 8,367 |
| 60 | >10 | 149 | 0,693 | 224 | 4,650 | 277 | 1,030 |
| 61 | >10 | 151 | 0,256 | 225 | 0,917 | 278 | >10 |
| 62 | 2,703 | 152 | 2,008 | 226 | 5,123 | 279 | 9,426 |
| 64 | >10 | 153 | 0,447 | 227 | 0,081 | 280 | >10 |
| 65 | >10 | 155 | 2,245 | 228 | 0,705 | 281 | 0,455 |
| 67 | >10 | 157 | 4,350 | 229 | >10 | 282 | 0,444 |
| 71 | 3,054 | 158 | 1,520 | 230 | >10 | 283 | 1,319 |
| 73 | >10 | 159 | 2,717 | 231 | 1,528 | 285 | 3,587 |
| 74 | 7,441 | 163 | 0,809 | 232 | 0,070 | 286 | >10 |
| 75 | >10 | 166 | 1,347 | 233 | 0,628 | 287 | >10 |
| 78 | 1,407 | 167 | 3,171 | 234 | 1,763 | 288 | 2,695 |
| 79 | 1,296 | 169 | 9,464 | 235 | 0,246 | 291 | 0,179 |
| 80 | 2,695 | 170 | 6,933 | 236 | 0,252 | 292 | 3,639 |
| 81 | 3,571 | 171 | 1,575 | 238 | 7,355 | 293 | >10 |
| 82 | 0,181 | 174 | 0,343 | 239 | 0,344 | 294 | 9,184 |
| 83 | 0,282 | 175 | 0,495 | 240 | >10 | 296 | 1,135 |
| 84 | 0,268 | 177 | 0,094 | 241 | 2,060 | 297 | >10 |
| 85 | 0,207 | 181 | 0,476 | 242 | 3,523 | 298 | >10 |
| 87 | 0,781 | 196 | 0,210 | 243 | >10 | | |
| 89 | 2,957 | 197 | 0,120 | 244 | 1,082 | | |

Exemplo 5. Teste de estabilidade metabólica em microssomas hepáticos

Materiais:

[00343] Os microssomas hepáticos de ratos CD1 masculinos foram fornecidos pelo Instituto de Pesquisa para

Doenças do Fígado (Shanghai) Co., Ltd. Os microsomas hepáticos de ratos machos SD foram fornecidos pela BioreclamationIVT nos EUA.

[00344] Fenacetina, glicose-6-fosfato (G-6-P), glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) foram fornecidos pela Sigma-Aldrich (Missouri, EUA).

Preparação da solução:

[00345] Solução mãe 10 mM do composto de teste: Certa quantidade de composto de teste foi pesada e dissolvida em certo volume de dimetilsulfóxido (DMSO) para obter a solução mãe do composto de teste a 10 mM.

[00346] Solução de terminação da reação: Certa quantidade de fenacetina como padrão interno foi pesada e dissolvida em acetonitrila para obter a solução de terminação da reação a 1000 ng/mL e armazenada à temperatura ambiente para uso.

Método experimental:

[00347] A solução mãe do composto de teste foi diluída para a concentração designada com solução orgânica (geralmente as misturas de acetonitrila, metanol e água com diferentes porções, dependendo da solução do composto) para fazer a concentração final ser de 1 μ M e o conteúdo de solventes orgânicos não mais de 1% (para DMSO, a margem controlada foi de 0,1%) no sistema de incubação final. NADP

100 mM, G-6-P 500 mM e G-6-PDH 100 mM foram misturados e diluídos com água ultrapura para fornecer o sistema de regeneração NADPH contendo NADP 1 mM, G-6-P 5 mM e 1U/mL G-6-PD, que foi pré-incubado em banho-maria a 37 °C por 10 minutos e depois resfriado em gelo até ser adicionado ao sistema de reação. Os microssomas hepáticos de 20 mg/mL foram misturados com PBS 200 mM e diluídos com água ultrapura para tornar as concentrações de microssomas hepáticos e PBS em 0,5 mg/mL e 50 mM no sistema de incubação final, respectivamente. Após a mistura dos microssomas hepáticos diluídos com a solução de regeneração NADPH, foram adicionados certos volumes de 100 mM de EDTA e 300 mM de MgCl₂ (a concentração de EDTA e MgCl₂ no sistema de incubação final é de 1 mM e 3 mM, respectivamente) e o sistema de incubação foi colocado em banho maria a 37 °C. A incubação foi iniciada adicionando a solução mãe do composto de teste e mantida por 30 minutos. A incubação foi terminada adicionando a solução de terminação da reação. A amostra de 0 min foi preparada adicionando a solução de terminação da reação ao sistema de incubação imediatamente antes de colocar o sistema no banho maria com a adição da solução estoque do composto de teste. As misturas de incubação terminadas foram agitadas em vórtex e centrifugadas a 4400 rpm por 10 minutos, e o sobrenadante foi coletado para análise por LC-MS/MS.

Método Analítico:

[00348] A concentração do composto de teste foi determinada usando o método LC-MS/MS. Utilizando a razão da área de pico do composto e o padrão interno como índice, calculou-se a porcentagem de composto remanescente após incubação por 30 minutos, em comparação com a amostra de 0 minuto, e avaliou-se a estabilidade metabólica do composto.

[00349] De acordo com os testes acima, os compostos da invenção mostraram boa estabilidade metabólica. A estabilidade metabólica de alguns compostos exemplares da invenção é a seguinte

| Composto | Estabilidade microssomal de fígado de rato | Estabilidade microssomal de fígado de camundongo | Composto | Estabilidade microssomal de fígado de rato | Estabilidade microssomal de fígado de camundongo |
|----------|--|--|----------|--|--|
| 1 | 73,8% | 83,5% | 124 | 74,1% | 44,1% |
| 2 | 99,0% | 83,8% | 126 | 79,8% | 58,2% |
| 4 | 62,9% | 82,1% | 127 | 49,8% | 28,7% |
| 5 | 76,8% | 58,6% | 128 | 34,0% | 15,9% |
| 6 | 70,0% | 76,3% | 147 | 65,0% | 48,1% |
| 7 | 50,3% | 49,8% | 149 | 66,8% | 59,7% |
| 11 | 87,6% | 80,3% | 153 | 41,7% | 46,9% |
| 18 | 91,5% | 82,7% | 177 | 45,9% | 31,0% |
| 19 | 83,8% | 66,2% | 196 | 100,0% | 95,2% |
| 82 | 92,9% | 93,1% | 197 | 99,5% | 98,4% |
| 83 | 96,6% | 83,7% | 201 | 91,6% | 79,3% |
| 84 | 67,8% | 78,9% | 202 | 94,2% | 96,4% |
| 85 | 78,1% | 64,0% | 203 | 92,1% | 91,3% |
| 87 | 97,9% | 88,5% | 211 | 98,8% | 99,7% |

| | | | | | |
|-----|-------|-------|-----|--------|--------|
| 90 | 82,4% | 80,9% | 227 | 88,8% | 81,4% |
| 91 | 86,6% | 70,5% | 232 | 86,6% | 76,3% |
| 94 | 82,6% | 65,4% | 235 | 89,0% | 75,5% |
| 95 | 74,8% | 80,1% | 236 | 91,3% | 83,9% |
| 97 | 98,5% | 89,5% | 239 | 93,0% | 91,8% |
| 98 | 99,2% | 83,7% | 249 | 98,0% | 100,0% |
| 101 | 88,0% | 84,6% | 254 | 100,0% | 90,9% |
| 102 | 92,7% | 86,2% | 259 | 95,1% | 86,9% |
| 103 | 89,7% | 78,5% | 262 | 98,3% | 92,2% |
| 105 | 84,0% | 67,3% | 266 | 98,2% | 91,5% |
| 109 | 85,4% | 58,8% | 291 | 100,0% | 98,9% |

Exemplo 6. Determinação da solubilidade

1. Preparação da solução da amostra

[00350] Solução padrão de amostra: Cerca de 3 a 5 mg de composto de teste foram pesados com precisão e adicionados a um tubo de amostra de 5 mL, foram adicionados 5 mL de DMSO. Agitando e sonicando por 1 hora.

[00351] Solução de amostra de pH 2,1: Pesou-se com precisão cerca de 1 mg do composto de teste e foi adicionado a um tubo de amostra de 1 mL, foi adicionado 1 mL de tampão de fosfato de sódio a pH 2,1. Agitando. Adição de composto de teste à solução, se a solução for visualmente clara, até que esteja óbvio ser insolúvel na solução. Sonicando por 1 hora.

[00352] Solução de amostra de pH 7,4: Pesou-se com precisão cerca de 1 mg de composto de teste e foi adicionado a um tubo de amostra de 1 mL, foi adicionado 1 mL de tampão de fosfato de sódio a pH 7,4. Agitando. Adição de composto de

teste à solução, se a solução for visualmente clara, até que esteja óbvio ser insolúvel na solução. Sonicando por 1 hora.

2. Determinação

[00353] Pipetou-se com precisão 1 ml de solução padrão de amostra para um tubo de HPLC. A área do pico foi determinada por HPLC.

[00354] 0,5 mL de solução de amostra de pH 2,1 foi filtrada por filtro de seringa e pipetada com precisão para um tubo de HPLC, e 0,5 mL de tampão de fosfato de sódio com pH 2,1 foram adicionados com precisão. Agitando. A área do pico foi determinada por HPLC.

[00355] 0,5 mL de solução de amostra de pH 7,4 foi filtrada por filtro de seringa e pipetada com precisão para um tubo de HPLC, e 0,5 mL de tampão de fosfato de sódio com pH 7,4 foram adicionados com precisão. Agitando. A área do pico foi determinada por HPLC.

Condição da HPLC:

[00356] Instrumento: Agilent 1200

[00357] Coluna: Agilent SB-C18 5u 4.6 * 150 mm

[00358] Na fase móvel:

- Fase A: Água (contendo 0,1% de ácido fórmico)
- Fase B: MeOH (contendo 0,1% de ácido fórmico)

[00359] Tabela de gradiente

| tempo (minutos) | % A | % B |
|-----------------|-----|-----|
| 0 | 95 | 5 |
| 10 | 5 | 95 |

| | | |
|----|----|----|
| 13 | 5 | 95 |
| 14 | 95 | 5 |
| 16 | 95 | 5 |

3. Cálculo

[00360] A solubilidade do composto de teste em tampões de fosfato de sódio de pH 2,1 e pH 7,4 foi calculada pelas seguintes fórmulas:

$$\text{Solubilidade da amostra em pH 2,1 (mg/mL)} = 2 \times A \times Y \div X$$

$$\text{Solubilidade da amostra em pH 7,4 (mg/mL)} = 2 \times A \times Z \div X$$

em que:

A: A concentração do composto de teste na solução padrão da amostra, mg/mL;

X: a área de pico da solução padrão da amostra;

Y: a área de pico da solução de amostra de pH 2,1;

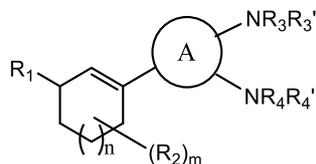
Z: a área de pico da solução de amostra de pH 7,4.

[00361] As solubilidades de alguns compostos exemplares da invenção são as seguintes:

| Composto | Solubilidade (mg/mL) | | Composto | Solubilidade (mg/mL) | |
|----------|----------------------|--------|----------|----------------------|--------|
| | pH 2,1 | pH 7,4 | | pH 2,1 | pH 7,4 |
| 3 | >1,000 | 0,716 | 125 | 0,448 | 0,019 |
| 9 | >1,000 | 0,085 | 219 | 0,190 | 0,060 |
| 20 | 0,570 | 0,062 | 223 | 0,060 | 0,016 |
| 68 | 0,141 | <0,005 | 243 | 0,055 | <0,005 |
| 71 | 0,064 | 0,055 | 249 | 0,036 | 0,011 |
| 82 | 0,146 | 0,037 | 262 | 0,237 | 0,013 |
| 97 | 0,077 | 0,021 | 271 | 0,974 | 0,124 |
| 102 | 0,729 | <0,005 | 284 | 0,789 | 0,818 |

REIVINDICAÇÕES

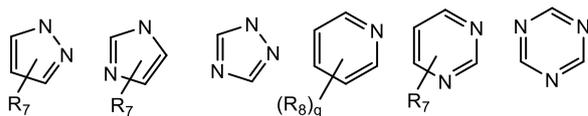
1. Composto de fórmula (I):



(I)

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e/ou solvatos, misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que

A é escolhido a partir de



, em que R₇ é escolhido a partir de H, halo, -CN, -OH ou -NH₂; R₈ é escolhido a partir de halo, -CN, -OH ou -NH₂; q é 1 ou 2;

R₁ é escolhido a partir de H, -OH, halo, alquila C₁₋₆, alcoxila C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, oxo ou cicloalquila C₃₋₈;

cada um dos R₂ é independentemente escolhido a partir de H, deutério, halo, -OH, -NH₂, -CN, -SH, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, oxo, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(alquila C₁₋₄), -COR₅, -NHCOR₅ ou de heterociclila de 3 a 8 membros; em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₈ ou heterociclila de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos

a partir de deutério, halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquila C₁₋₄), -N(alquila C₁₋₄)₂ ou alcoxila C₁₋₆; ou dois R₂, que se ligam ao mesmo átomo de carbono, juntamente com o átomo de carbono, estão ligados para formar um cicloalquila de 3 a 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais halos ou deutério;

R₃, R_{3'}, R₄ e R_{4'} são escolhidos independentemente a partir de H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila, heteroarila com 5 a 12 membros, -C(O)R₅, -OR₅ ou -NHR₅, em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila ou heteroarila com 5 a 12 membros é opcionalmente substituído com um ou mais R₆; em que R₃, R_{3'}, R₄ e R_{4'} não são H simultaneamente; desde que quando um de R₃ e R₄ seja fenila opcionalmente substituído ou heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído, o outro seja -OR₅ ou -NHR₅;

ou R₃ e R_{3'} são escolhidos independentemente a partir de H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila, heteroarila com 5 a 12 membros, -C(O)R₅, -OR₅ ou -NHR₅, em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila ou heteroarila com 5 a 12 membros é

opcionalmente substituído com um ou mais R₆; R₄ e R_{4'}, juntamente com o átomo de nitrogênio, estão ligados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituído por um ou mais R₆;

R₅ é escolhido a partir de alquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₈, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos independentemente a partir de halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂ ou alcoxila C₁₋₆;

cada um de R₆ é escolhido independentemente a partir de deutério, halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila com 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila com 5 a 6 membros, em que cada um dos referidos alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila com 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente escolhido a partir de halo, -CN, -OH, -SH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquinila C₂₋₆ ou alquila C₁₋₆;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é 0, 1 ou 2.

2. Composto de fórmula (I) ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R₁ é escolhido a partir de H, -OH ou halo.

3. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R₁ é -OH.

4. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos R₂ é escolhido independentemente a partir de H, deutério, halo, -OH, -NH₂, -CN, -SH, alquila C₁₋₆, alquênica C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquil C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, oxo, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅) (alquila C₁₋₄), -NHCOR₅ ou heterociclila com 3 a 8 membros.

5. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos R₂ é escolhido independentemente a partir de H, deutério, halo, alquila C₁₋₆ ou haloalquila C₁₋₆.

6. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R₃ e R₄ são escolhidos independentemente a partir de

alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila, heteroarila com 5 a 12 membros, -C(O)R₅, -OR₅ ou -NHR₅, em que cada um dos referidos alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, heterociclila com 3 a 12 membros, fenila, heteroarila com 5 a 12 membros é opcionalmente substituído com um ou mais R₆; R_{3'} e R_{4'} são escolhidos independentemente a partir de H ou alquila C₁₋₆.

7. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que R₃ e R₄ são escolhidos independentemente a partir de alquila C₁₋₆ substituído com um ou mais halo, heteroarila com 5 a 12 membros substituído com haloalquila C₁₋₆, ou -OR₅; R_{3'} e R_{4'} são ambos H.

8. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R₅ é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído por um ou mais halo.

9. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de

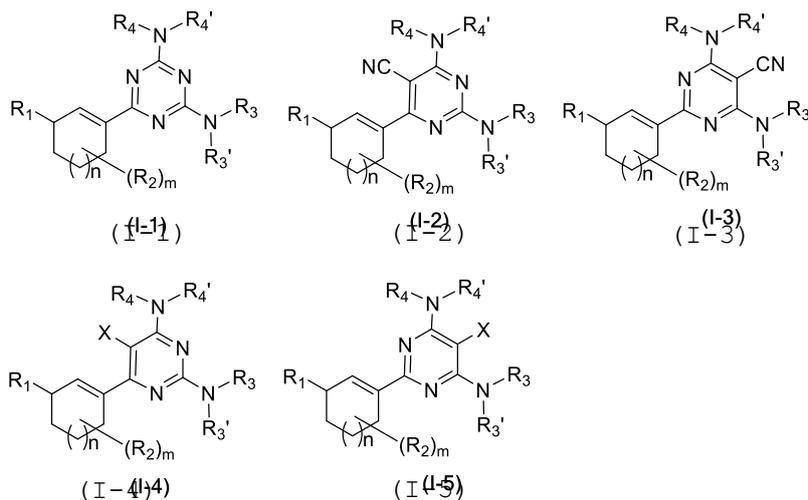
que cada um de R₆ é escolhido independentemente a partir de deutério, halo, -CN, -OH, -NH₂, alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila com 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila com 5 a 6 membros, em que cada um dos referidos alcoxila C₁₋₆, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, heterociclila com 3 a 8 membros, fenila ou heteroarila com 5 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou mais halos.

10. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que n é 1.

11. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R₃ é escolhido a partir de H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído por haloalquila C₁₋₆, ou heteroarila com 5 a 12 membros opcionalmente substituído por haloalquila C₁₋₆; R₃ é H; R₄ e R_{4'}, juntamente com o átomo de nitrogênio, estão ligados para formar um anel heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos a partir de halo, -OH ou haloalquila C₁₋₆.

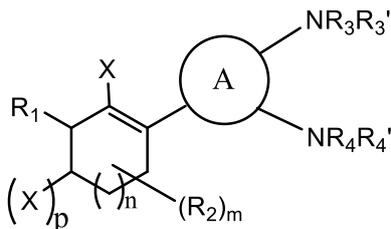
12. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente

aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é escolhido a partir de



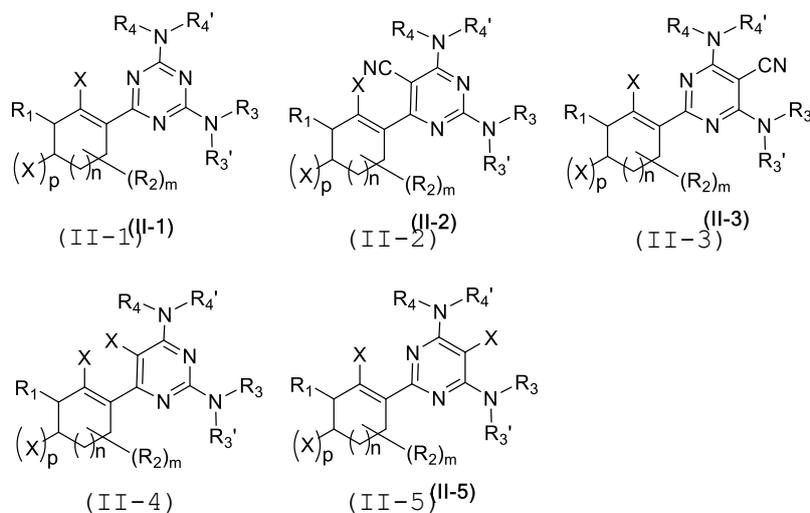
em que X é halo.

13. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) tem a estrutura da fórmula (II); em que X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2;



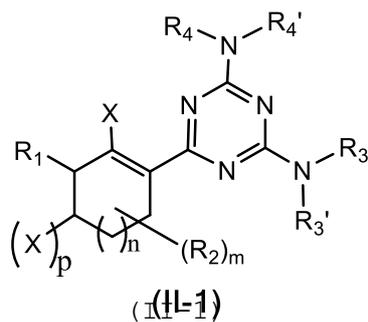
(II)

14. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é escolhido a partir de



em que X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2.

15. Composto de fórmula (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e/ou solvatos, mistura racêmica, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros do mesmo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) tem a estrutura de fórmula (II-1); em que X é halo; p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2;

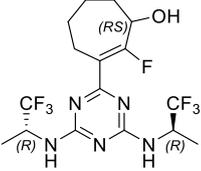
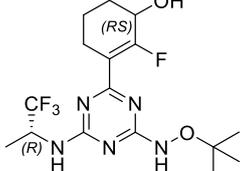
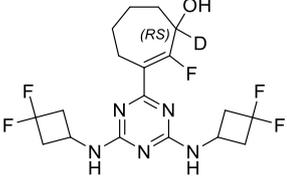
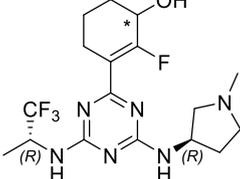
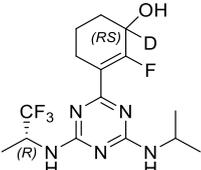
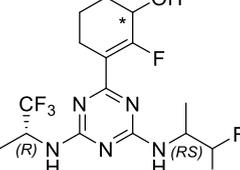
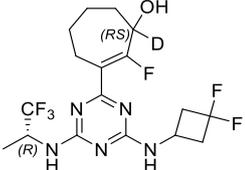
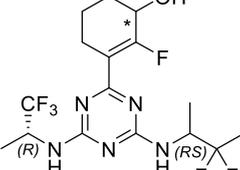
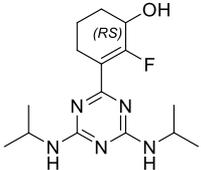
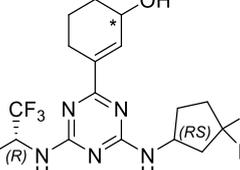
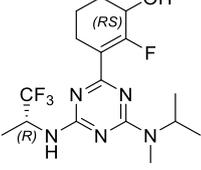
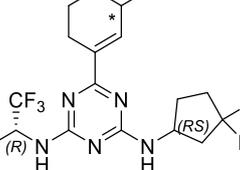
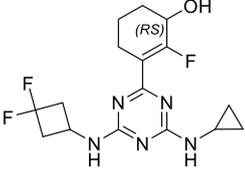
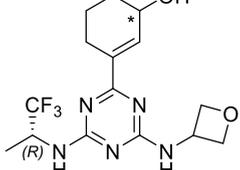
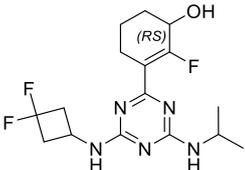
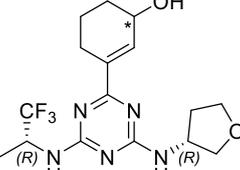


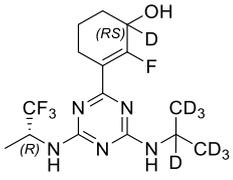
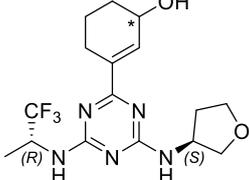
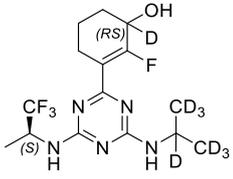
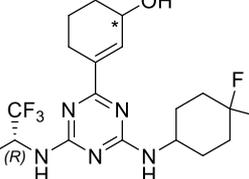
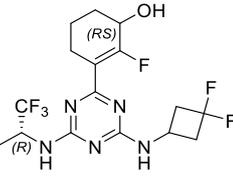
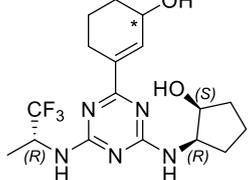
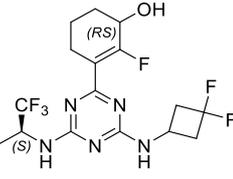
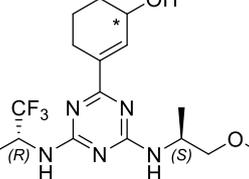
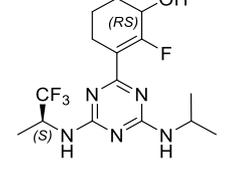
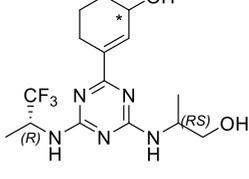
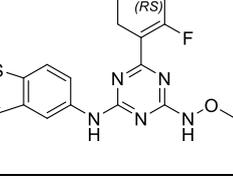
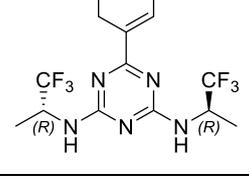
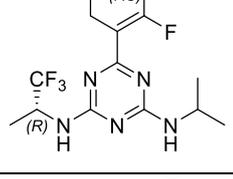
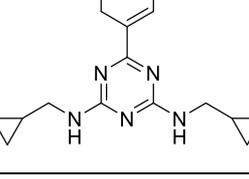
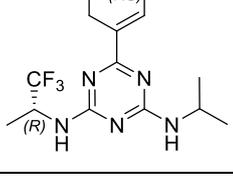
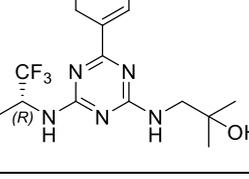
16. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser escolhido a partir de:

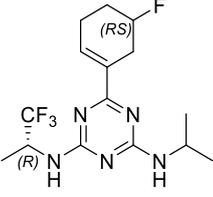
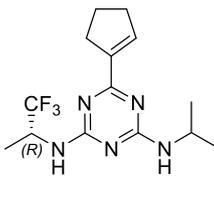
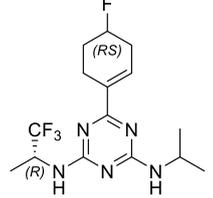
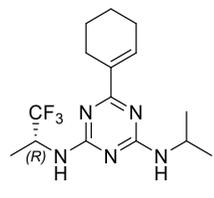
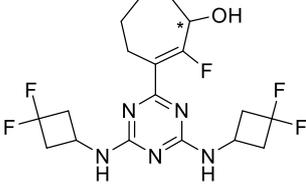
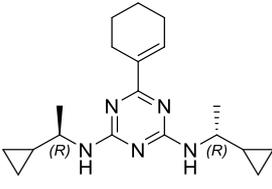
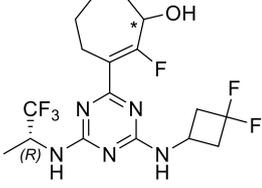
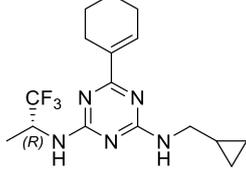
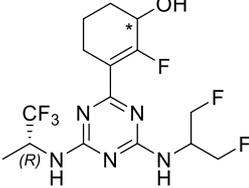
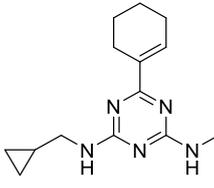
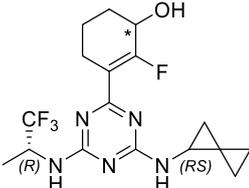
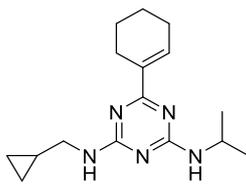
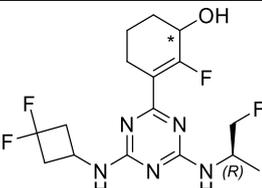
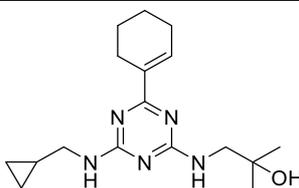
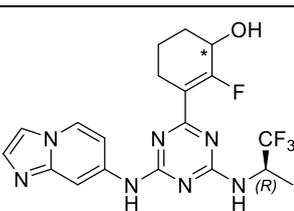
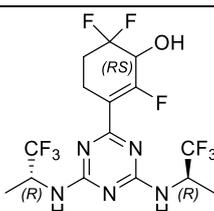
| Composto | Estrutura | Composto | Estrutura |
|----------|-----------|----------|-----------|
| 1 | | 152 | |
| 2 | | 153 | |
| 3 | | 154 | |
| 4 | | 155 | |
| 5 | | 156 | |

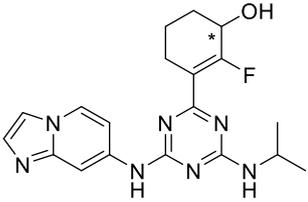
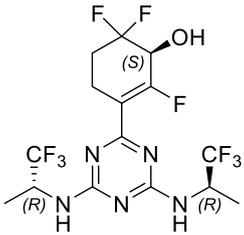
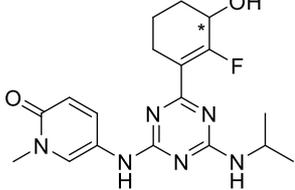
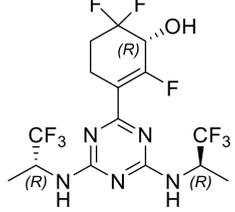
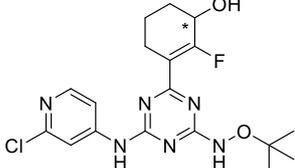
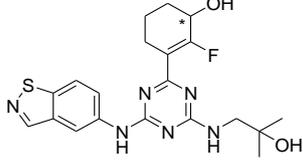
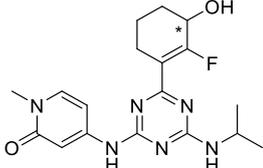
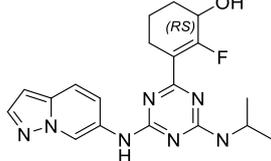
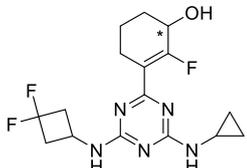
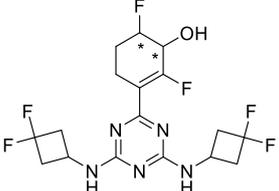
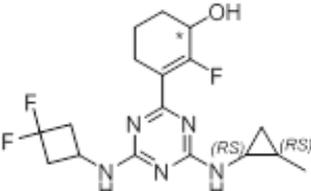
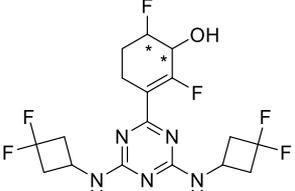
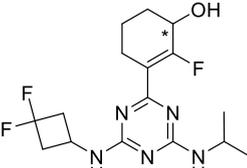
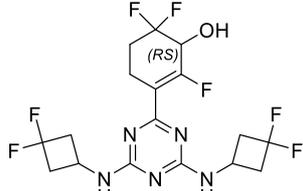
| | | | |
|----|--|-----|--|
| 6 | | 157 | |
| 7 | | 158 | |
| 8 | | 159 | |
| 9 | | 160 | |
| 10 | | 161 | |
| 11 | | 162 | |
| 12 | | 163 | |

| | | | |
|----|--|-----|--|
| 13 | | 164 | |
| 14 | | 165 | |
| 15 | | 166 | |
| 16 | | 167 | |
| 17 | | 168 | |
| 18 | | 169 | |
| 19 | | 170 | |
| 20 | | 171 | |

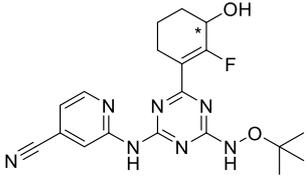
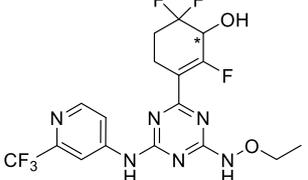
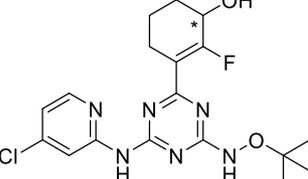
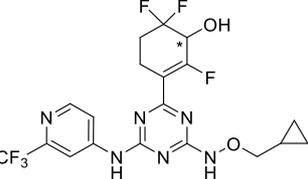
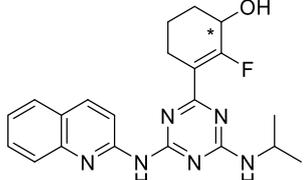
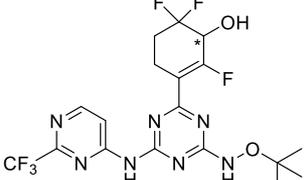
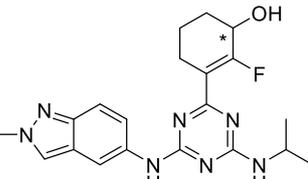
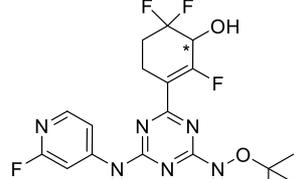
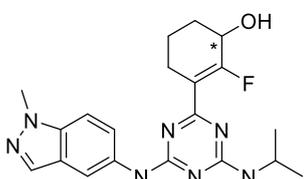
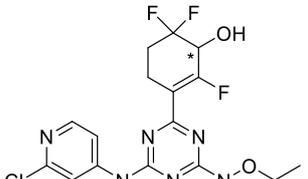
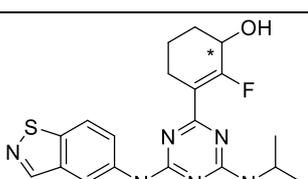
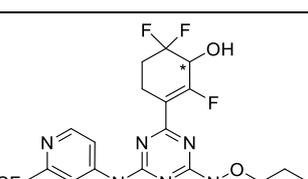
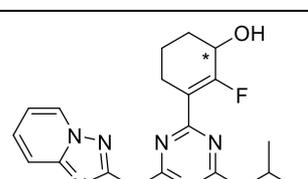
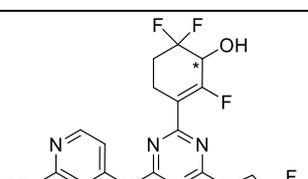
| | | | |
|----|---|-----|---|
| 21 |  | 172 |  |
| 22 |  | 173 |  |
| 23 |  | 174 |  |
| 24 |  | 175 |  |
| 25 |  | 176 |  |
| 26 |  | 177 |  |
| 27 |  | 178 |  |
| 28 |  | 179 |  |

| | | | |
|----|---|-----|---|
| 29 |  | 180 |  |
| 30 |  | 181 |  |
| 31 |  | 182 |  |
| 32 |  | 183 |  |
| 33 |  | 184 |  |
| 34 |  | 186 |  |
| 35 |  | 187 |  |
| 36 |  | 188 |  |

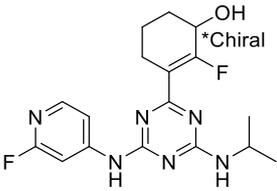
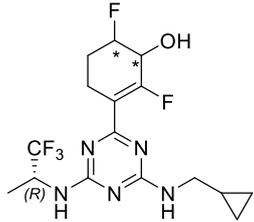
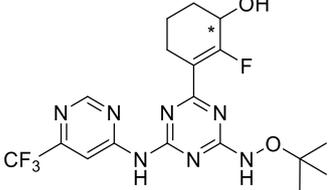
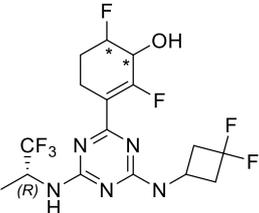
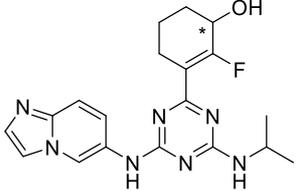
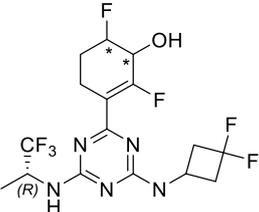
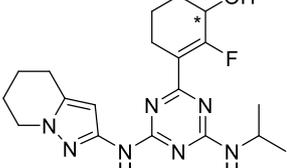
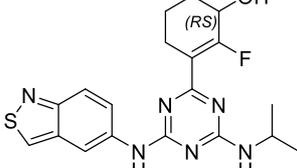
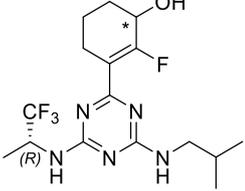
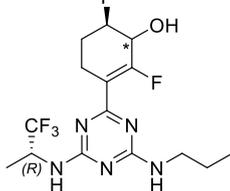
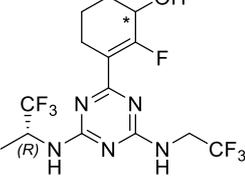
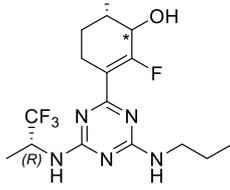
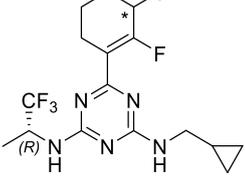
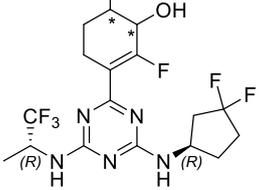
| | | | |
|----|---|-----|---|
| 37 |  | 189 |  |
| 38 |  | 190 |  |
| 39 |  | 191 |  |
| 40 |  | 192 |  |
| 41 |  | 193 |  |
| 42 |  | 194 |  |
| 43 |  | 195 |  |
| 44 |  | 196 |  |

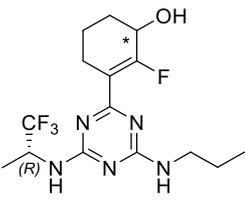
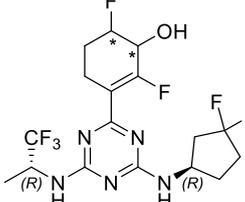
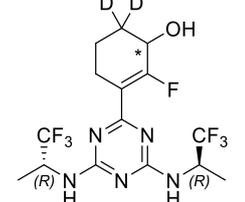
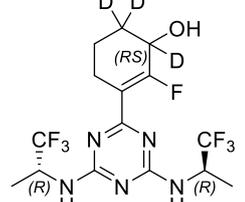
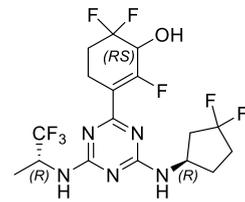
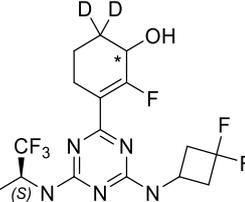
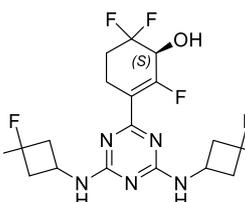
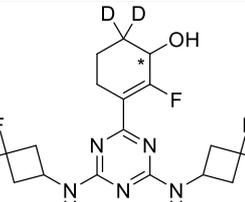
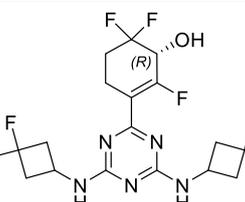
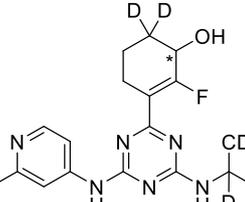
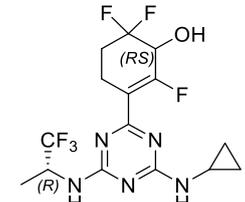
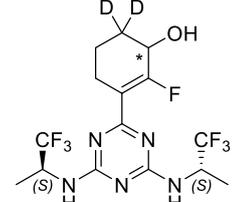
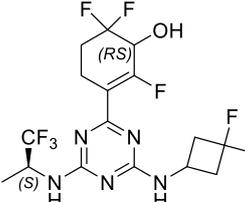
| | | | |
|----|---|-----------|---|
| 45 |  | 197 e 198 |  |
| 46 |  | |  |
| 47 |  | 199 |  |
| 48 |  | 200 |  |
| 49 |  | 201 e 202 |  |
| 50 |  | |  |
| 51 |  | 203 |  |

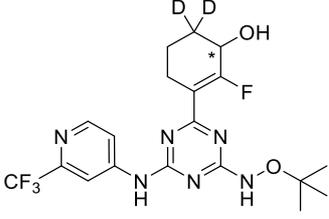
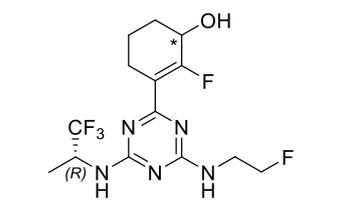
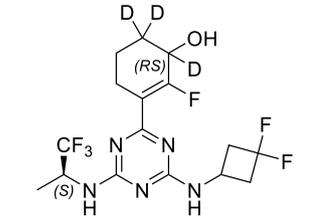
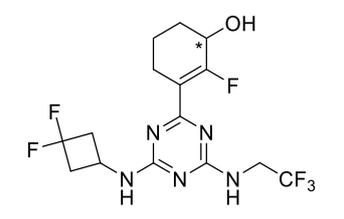
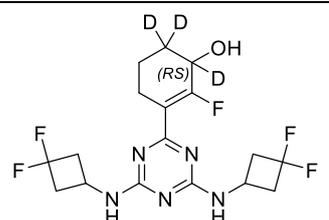
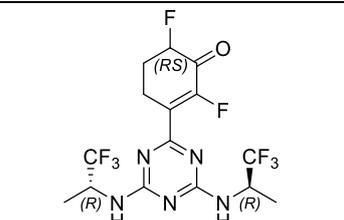
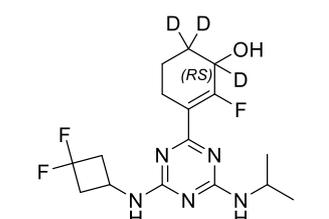
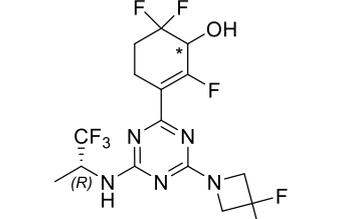
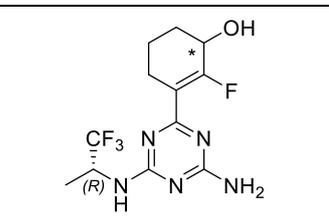
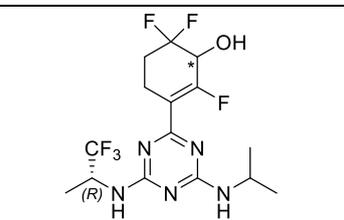
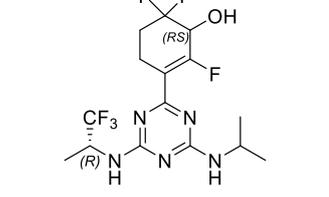
| | | | |
|----|--|-----|--|
| 52 | | 204 | |
| 53 | | 205 | |
| 54 | | 206 | |
| 55 | | 207 | |
| 56 | | 208 | |
| 57 | | 209 | |
| 58 | | 210 | |
| 59 | | 211 | |

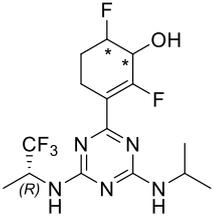
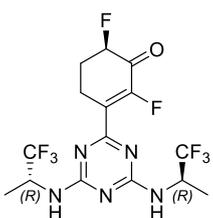
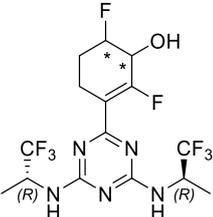
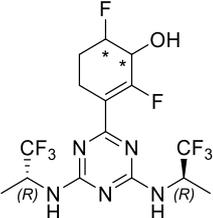
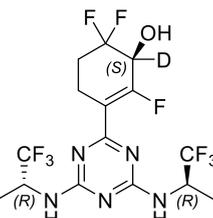
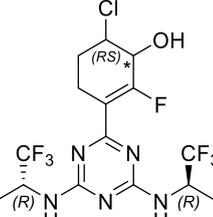
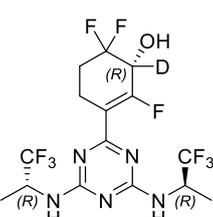
| | | | |
|----|---|-----|---|
| 60 |  | 212 |  |
| 61 |  | 213 |  |
| 62 |  | 214 |  |
| 63 |  | 215 |  |
| 64 |  | 216 |  |
| 65 |  | 217 |  |
| 66 |  | 218 |  |

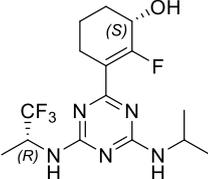
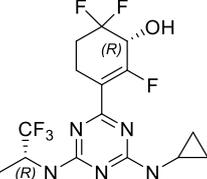
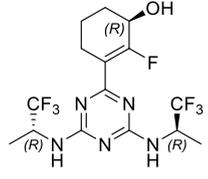
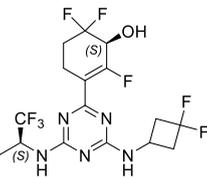
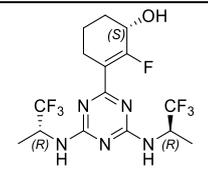
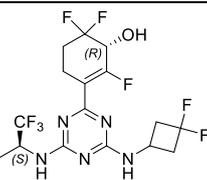
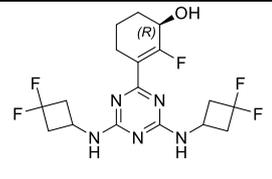
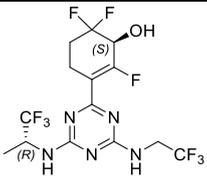
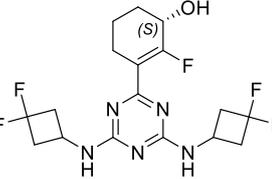
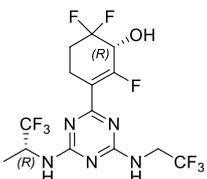
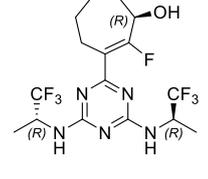
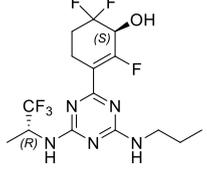
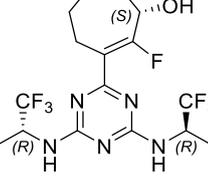
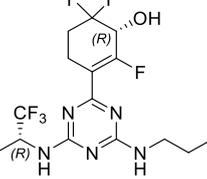
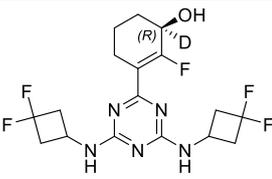
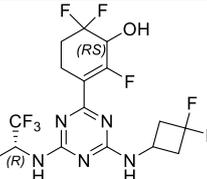
| | | | |
|----|--|-----------|--|
| 67 | | 219 | |
| 68 | | 220 | |
| 69 | | 221 | |
| 70 | | 222 e 223 | |
| 71 | | | |
| 72 | | 224 | |
| 73 | | 225 | |

| | | | |
|----|---|--------------|---|
| 74 |  | 226 |  |
| 75 |  | 227 |  |
| 76 |  | 228 |  |
| 77 |  | 229 |  |
| 78 |  | 230 e 231 |  |
| 79 |  | |  |
| 80 |  | 232 |  |

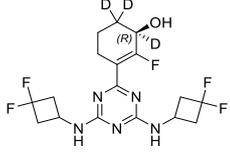
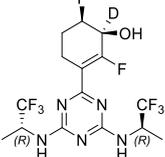
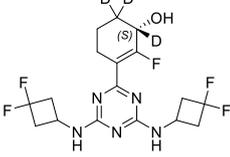
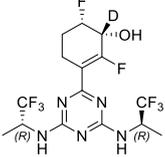
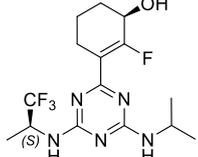
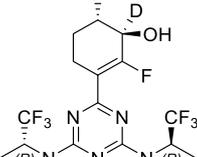
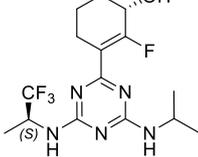
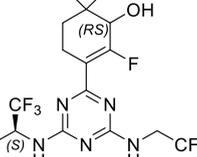
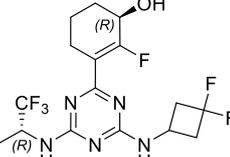
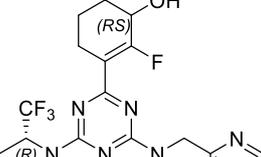
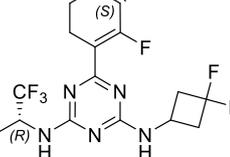
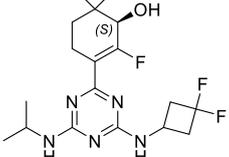
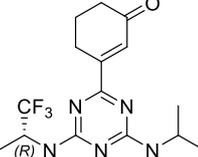
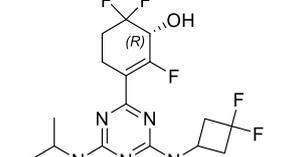
| | | | |
|----|---|-----------|---|
| 81 |  | 233 |  |
| 82 |  | | |
| 83 |  | 235 |  |
| 84 |  | 236 e 237 |  |
| 85 |  | |  |
| 86 |  | 238 |  |
| 87 |  | 239 |  |

| | | | |
|----|---|-----|---|
| 89 |  | 240 |  |
| 90 |  | 241 |  |
| 91 |  | 242 |  |
| 92 |  | 243 |  |
| 93 |  | 244 |  |
| 94 |  | | |

| | | | |
|------------|---|--------------|---|
| 95 e 96 |  | 246 e 247 |  |
| 97 e 98 |  | |  |
| 99 |  | 249 e 250 |  |
| 100 e 101 |  | 251 e 252 |  |

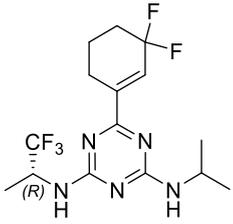
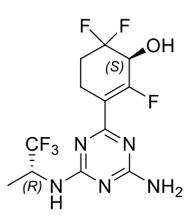
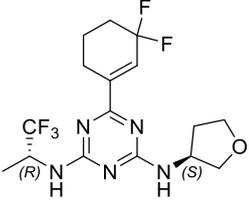
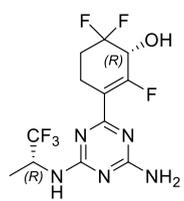
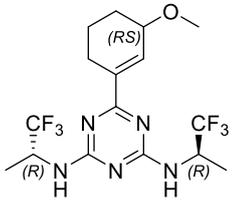
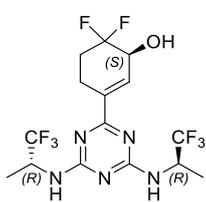
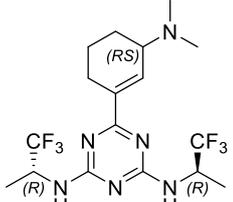
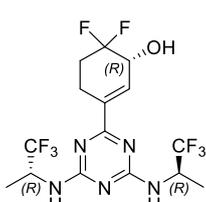
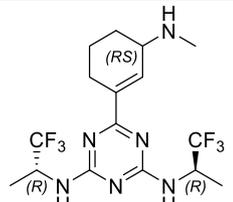
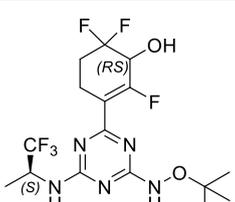
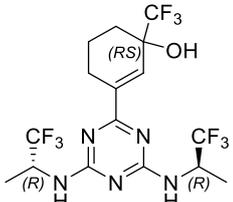
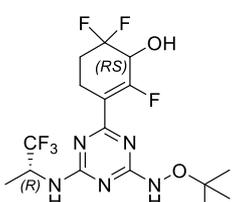
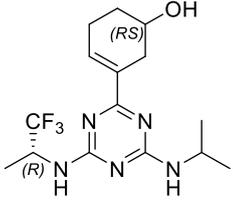
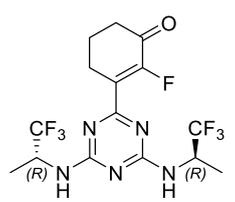
| | | | |
|-----------|---|--------------|---|
| |  | |  |
| 102 e 103 |  | 253 e 254 |  |
| |  | |  |
| 104 e 105 |  | 255 e 256 |  |
| |  | |  |
| 106 e 107 |  | 257 e 258 |  |
| |  | |  |
| 108 e 109 |  | 259 |  |

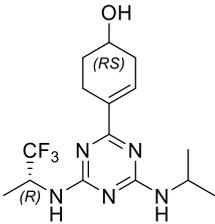
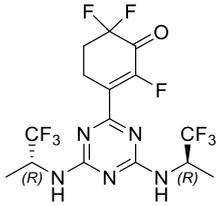
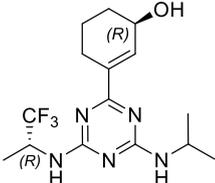
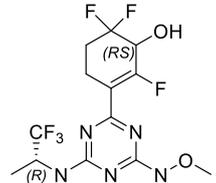
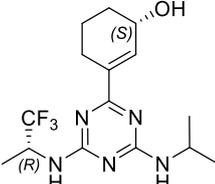
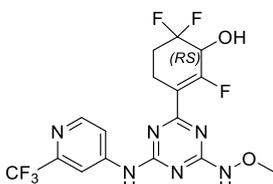
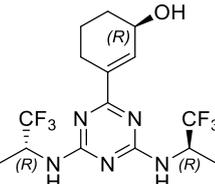
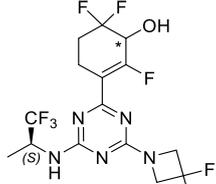
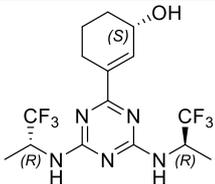
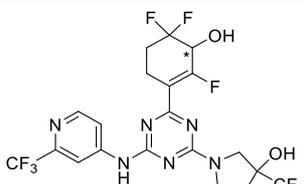
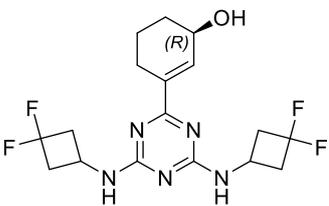
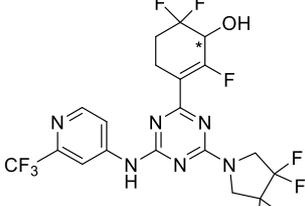
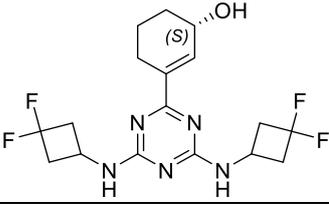
| | | | |
|-----------|--|--------------------------|--|
| | | 260 | |
| 110 e 111 | | 261 | |
| | | 262 e 263 | |
| 112 e 113 | | 264 e 265 | |
| | | | |
| 114 e 115 | | 266 267 268 269 | |
| | | | |
| | | | |

| | | | |
|-----------|---|-----------|---|
| 116 e 117 |  | |  |
| |  | |  |
| 118 e 119 |  | |  |
| |  | 270 |  |
| 120 e 121 |  | 271 |  |
| 122 |  | 272 e 273 |  |
| 123 |  | 274 |  |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 124 | | 275 | |
| 125 | | 276 | |
| 126 | | 277 | |
| 127 | | 278 | |
| 128 | | 279 | |
| 129 | | 280 | |
| 130 | | 281 | |

| | | | |
|-----|--|--------------|--|
| 131 | | 282 | |
| 132 | | 283 | |
| 133 | | 284 | |
| 134 | | 285 e 286 | |
| 135 | | | |
| 136 | | 287 e 288 | |
| 137 | | | |

| | | | |
|-----|---|--------------|---|
| 138 |  | 289 e 290 |  |
| 139 |  | |  |
| 140 |  | 291 e 292 |  |
| 141 |  | |  |
| 142 |  | 293 |  |
| 143 |  | 294 |  |
| 144 |  | 295 |  |

| | | | |
|-----------|---|-----|---|
| 145 |  | 296 |  |
| 146 e 147 |  | 297 |  |
| |  | 298 |  |
| 148 e 149 |  | 299 |  |
| |  | 300 |  |
| 150 e 151 |  | 301 |  |
| |  | | |

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

17. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente compreendendo pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

18. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença induzida por mutação de IDH em um indivíduo.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que a doença induzida pela mutação de IDH é câncer, escolhido a partir de tumores sólidos, neurogliocitoma ou tumor maligno hematológico, como leucemia, linfoma ou mieloma.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é escolhido a partir de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), glioblastoma (GBM), síndrome mielodisplásica (SMD), neoplasias mieloproliterativas (MPN), colangiocarcinoma, como colangiocarcinoma intra-hepático (IHCC), condrossarcoma, tumor de células gigantes, câncer intestinal, melanoma, câncer de pulmão ou linfoma não Hodgkin (NHL).

21. Composto de fórmula (IV)



(IV)

e uma mistura racêmica ou enantiômeros do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que R_1 , R_2 , m e n são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15; R_a é escolhido a partir de halo, $-OS(O)_2CF_3$, $-B(OH)_2$, $-B(O-$ alquila $C_{1-6})_2$, ou; R_b é H ou alquila C_{1-6} .

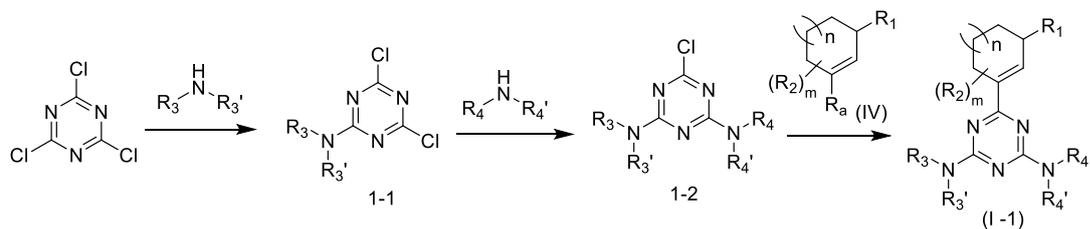


Fig.1

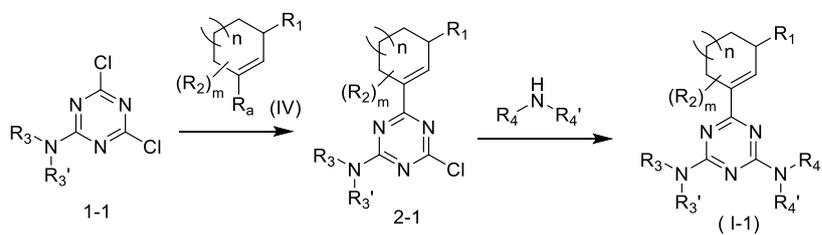


Fig.2

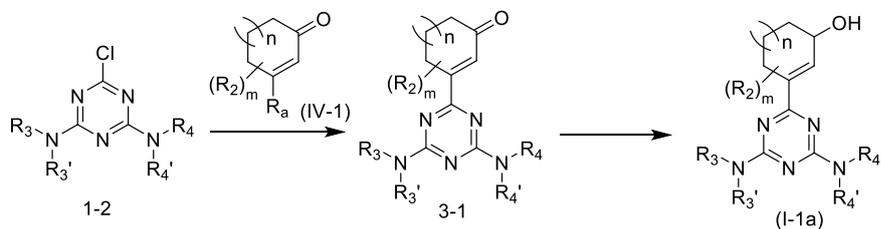


Fig.3

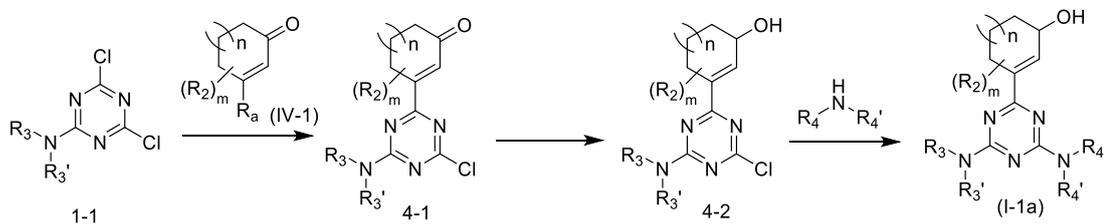
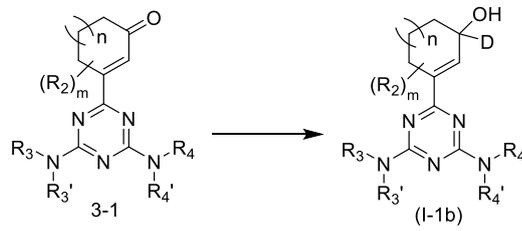
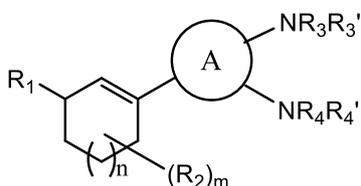


Fig.4

Fig.5**Fig.6**

Resumo da Patente de Invenção para: **"COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS SUBSTITUÍDOS POR CICLO-OLEFINA E SEU USO"**

A presente invenção se refere a um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e/ou solvatos, misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros dos mesmos, em que A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m e n são como definidos na descrição detalhada da invenção.



(I)