



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

(21) BR 112020019952-4 A2



(22) Data do Depósito: 17/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 26/01/2021

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU DISTÚRBO, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT-DE-PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(51) **Int. Cl.:** C07D 401/14; C07D 401/12; A61P 37/06; A61P 17/06; A61P 29/00; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 18/04/2018 GB 1806349.5.

(71) **Depositante(es):** THOMAS HELLEDAYS STIFTELSE FÖR MEDICINSK FORSKNING.

(72) **Inventor(es):** CHRISTOFFER BENGTSOON; SANJAY BORHADE; MARTIN HARALDSSON; THOMAS HELLEDAY; MARTIN HENRIKSSON; EVERT HOMAN; CYNTHIA PAULIN; LARS SANDBERG; MARTIN SCOBIE; PÅL STENMARK; KARL VALLIN.

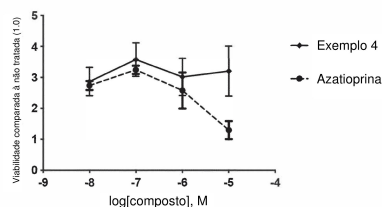
(86) **Pedido PCT:** PCT EP2019059919 de 17/04/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/201991 de 24/10/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 29/09/2020

(57) **Resumo:** A invenção se refere a um composto da fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. O composto é útil na terapia, por exemplo, para o tratamento de cânceres, inflamação, doenças autoimunes e doenças enxerto contra hospedeiro (por exemplo, em pacientes com transplante). Além disso, a invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou seu sal e um método para preparar o composto.

FIG. 1A



COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT-DE-PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere aos compostos inéditos e sais farmacologicamente aceitáveis e/ou pró-fármacos dos mesmos. A invenção também se refere às formulações farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao uso de tais compostos e formulações no tratamento de doenças e distúrbios onde a modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico. Em particular, a presente invenção se refere ao tratamento de distúrbios de proliferação celular, tais como câncer, inflamação e distúrbios autoimunes.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A listagem ou discussão de um documento aparentemente publicado anteriormente nesta especificação não deve ser necessariamente considerado um reconhecimento de que o documento é parte da tecnologia de ponta, ou é conhecimento geral comum.

[003] Câncer é um grupo de doenças que envolve crescimento celular anormal, com o potencial para invadir ou se espalhar para outras partes do corpo. Tais doenças compartilham várias características com distúrbios autoimunes e inflamatórios, que são distúrbios nos quais a maquinaria de proliferação celular em células faz com que o sistema imune inicie a reação contra seus próprios tecidos.

[004] Câncer e outras doenças proliferativas apresentam uma demanda aumentada por energia e blocos de construção para suportar a rápida proliferação. A via do folato e um-carbono (1-C) suporta esta demanda gerando unidades de 1-C a partir de serina, que são usadas novamente para a

síntese de purina, produção de timidina e glutatona, e modificações epigenéticas de DNA. Derivados de ácido fólico atuam como carreadores para transferência das unidades 1-C entre as enzimas envolvidas nas transformações metabólicas. Uma enzima como esta é MTHFD2, uma enzima bifuncional localizada na mitocôndria, que catalisa duas reações na via mitocondrial 1-C. A etapa da desidrogenase converte o substrato metilenotetraidrofolato em meteniltetraidrofolato, mediante geração de NAD(P)H a partir de NAD(P)<sup>+</sup>. A etapa subsequente de cicloidrolase gera N<sup>10</sup>-formil-tetraidrofolato a partir de meteniltetraidrofolato por uma reação de clivagem de anel hidrolítico (vide Christensen e Mackenzie (2008) *Vitam. Horm.* **79**, 393-410).

[005] MTHFD2 é altamente regulada em muitos cânceres, com relação aos tecidos normais (vide Jain *et al.* (2012) *Science* **336**, 1040-1044), e o silenciamento genético de MTHFD2 retarda a proliferação através de inúmeras linhagens de célula de câncer, independente do tecido de origem (vide Nilsson *et al.* (2014) *Nat. Commun.* **5**, 3128). Lehtinen *et al.* Mostram que MTHFD2 é superexpressa em câncer de mama, se associa a características clínicas ruins e promove características celulares conectadas com doença metastática, implicando assim MTHFD2 como um alvo potencial para bloquear a migração e invasão de célula de câncer de mama (Lehtinen *et al.* (2013) *Oncotarget* **4**, 48-63). Liu *et al.* relataram melhor expressão de MTHFD2 em tecido de câncer de mama de pacientes, e a expressão de MTHFD2 correlacionada ao tamanho do tumor, grau histológico, metástase do linfonodo, e metástases distantes. Além disso, os pacientes com tumores que expressam MTHFD2 apresentaram um prognóstico significativamente pior do que aqueles com ausência ou pouca expressão de MTHFD2 (Liu *et al.* (2014) *Tumor Biol.* **35**, 8685-8690).

[006] Gustafsson Sheppard *et al.* demonstraram que MTHFD2 também está presente no núcleo de células de câncer e se localiza nos sítios de

síntese do DNA, sugerindo um possível papel na replicação do DNA (Gustafsson Sheppard *et al.* (2015) *Sci. Rep.* **5**, 15029). Em carcinoma hepatocelular, a superexpressão de MTHFD2 estava associada à agressividade do tumor, prognóstico ruim e características celulares conectadas à doença metastática (Liu *et al.* (2016) *Dig. Liver Dis.* **48**, 953-960). Koufaris *et al.* relataram que a supressão de MTHFD2 em células de câncer de mama MCF-7 aumentou a glicólise, dependência de glicina exógena, e sensibilidade à diminuição de folato (Koufaris *et al.* (2016) *J. Proteome Res.* **15**, 2618-2625).

[007] A inibição da proliferação de célula de câncer de mama MCF-7 pelo silenciamento de MTHFD2 com RNash também foi confirmada por Glasauer *et al.*, embora células de controle normal (HACAT) sejam muito menos afetadas, implicando em uma janela terapêutica potencialmente grande (Glasauer *et al.* (2016) AACR Poster 3790). De maneira similar, Pikman *et al.* observaram que a neutralização de MTHFD2 em células AML com RNash diminuiu o crescimento, induziu a diferenciação, e prejudicou a formação de colônia em blastos AML primários. Em modelos de xenoenxerto humano e leucemia de camundongo MLL-AF9, a supressão de MTHFD2 com RNash diminuiu a carga da leucemia e prolongou a sobrevivência (Pikman *et al.* (2016) *J. Exp. Med.* **213**, 1285-1306).

[008] A utilidade sugerida dos inibidores de MTHFD2 para o tratamento de AML foi apoiada adicionalmente por dados de Gu *et al.*, os quais relataram que RNAmicro-92a pode atuar como um supressor do tumor em linhagens de célula AML, infrarregulando diretamente a expressão de MTHFD2 (Gu *et al.* (2017) *Oncol. Res.* **25**, 1069-1079). A estrutura cristalina de MTHFD2 de humano em complexo com um inibidor de molécula pequena foi publicada por Gustafsson *et al.*, indicando que MTHFD2 é um alvo para fármaco (Gustafsson *et al.* (2017) *Cancer Res.* **77**, 937-948).

[009] Os tratamentos atuais para câncer não são eficientes para todos os pacientes com uma doença diagnosticada. Isto também inclui uma grande

proporção de pacientes que experimentam efeitos adversos a partir de tratamentos com padrão atual de terapia de cuidado, ou onde a resistência à terapia já existe no início do tratamento, ou é desenvolvida com o tempo.

[0010] De fato, embora a verificação dos oncogenes, melhor diagnóstico e desenvolvimento de novos tratamentos anticâncer tenham prolongado a sobrevivência de pacientes com câncer, ainda existe uma grande necessidade médica de verificar tratamentos mais eficientes e menos tóxicos, por exemplo, para leucemia, câncer de cérebro, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, próstata e pele.

[0011] Portanto, existe uma necessidade evidente de tratamentos alternativos para cânceres que podem superar as limitações atuais.

[0012] De maneira similar, o tratamento de condições autoimunes, tal como artrite reumatoide (RA), não é eficiente para todos os pacientes com doença diagnosticada. Isto inclui uma grande proporção de pacientes que experimentam efeitos colaterais adversos a partir de tratamentos com agentes biológicos, da maneira representada pela terapia com inibidores de TNF- $\alpha$ , ou a partir do tratamento com metotrexato e inibidores de COX-2 (Li *et al.* (2017) *Front. Pharmacol.* **8**, 460). A causa e patologia das condições autoimunes e (hiper) inflamatórias, incluindo esclerose múltipla (MS), doença do intestino inflamatório (IBD) e a maioria das condições autoimunes menos prevalentes, estão longe de ser entendidas, e muitos pacientes sofrem de uma doença cujos tratamentos atuais não apresentam a capacidade para tratar ou melhorar.

[0013] Em condições autoimunes e após o transplante de órgãos, é vital eliminar os linfócitos auto-reativos ativados, conservando preferivelmente ao mesmo tempo seus homólogos normais. Inibir a atividade de MTHFD2 matará os linfócitos ativados e, assim, reduzirá a inflamação destrutiva. Portanto, pode ser uma terapia inédita promissora para a autoimunidade e rejeição ao órgão, tanto como monoterapia quanto em

combinação com outros fármacos (por exemplo, cortisona), que estão atualmente no comércio.

[0014] As verificações prévias sugerem que o alvejamento de MTHFD2 por inibidores de molécula pequena pode ser uma estratégia terapêutica muito eficiente e segura para reduzir o crescimento de célula de câncer e sobrevivência. Dessa maneira, tem havido esforços contínuos para encontrar inibidores de MTHFD2 usados como agentes terapêuticos.

[0015] O documento WO 2017/156362 descreve métodos terapêuticos e de diagnóstico relacionados ao alvejamento da via metabólica de um-carbono em células T. O uso de inibidores de MTHFD2 de molécula pequena é reivindicado, mas nenhum exemplo é provido.

[0016] O documento WO 2017/106352 descreve inibidores de MTHFD2 com base em uma parte central derivada de cafeína e uso dos mesmos.

[0017] O pedido de patente internacional WO 2017/023894 descreve derivados de indol como inibidores de MTHFD2 e uso dos mesmos.

[0018] Gustafsson *et al.* (Cancer Res. (2017) **77**, 937-948) descrevem o inibidor de MTHFD1, LY345899, como um inibidor de MTHFD2.

[0019] O pedido de patente internacional WO 2014/150688 descreve métodos de tratamento, diagnóstico, e prognóstico determinante de sujeitos com câncer, compreendendo em geral níveis determinantes do metabolismo de glicina, ou uma enzima da via mitocondrial 1-carbono (1-C), por exemplo, SHMT2, MTHFD1L ou MTHFD2, e administrando opcionalmente um antifolato ou um agente que inibe uma enzima da via mitocondrial 1-carbono (1-C), por exemplo, SHMT2 ou MTHFD2.

[0020] Fu *et al.* (Nat. Commun. (2017) **8**, 1529) descrevem a carolactona como um inibidor nanomolar de MTHFD2 humano.

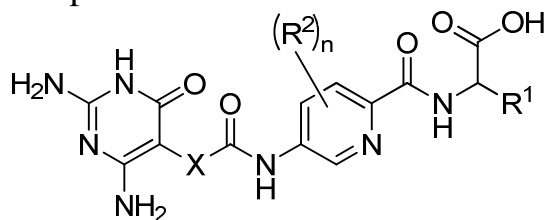
[0021] Ju *et al.* (J. Natl. Cancer Inst (2019) **111**, 1-13) descrevem como o inibidor misto MTHFD1/MTHFD2 LY345899 suprime

estatisticamente e de maneira significativa o crescimento do tumor, e diminui o peso do tumor em câncer colorretal em modelos de camundongo com xenoenxerto derivado de paciente.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0022] Os presentes inventores observaram inesperadamente que certos compostos inéditos com uma fração 2,6-diamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona ligada a um anel de piridina substituído por meio de um adaptador de ureia ou acetamida são inibidores eficientes de MTHFD2. Tais compostos proveem novos tratamentos para doenças e distúrbios tais como cânceres, inflamação, doenças autoimunes e doenças enxerto contra hospedeiro (por exemplo, em pacientes com transplante), com base nos efeitos imunomoduladores que podem ser atingidos pela inibição da enzima MTHFD2.

[0023] Portanto, em um primeiro aspecto da invenção, é provido um composto da fórmula I



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^3$ ,

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^4$ , ou

(v)  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ ;

cada  $\text{R}^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q(\text{R}^{1d})(\text{R}^{1e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{1f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{1g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{1h})(\text{R}^{1i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1k})(\text{R}^{1l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{A}^5$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{A}^6$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{A}^7$ ;

$n$  representa um número inteiro de 0 a 3;

$\text{X}$  representa  $-\text{N}(\text{R}^3)-$  ou  $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ ;

$\text{R}^3$  representa H ou alquila  $\text{C}_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $\text{R}^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $\text{C}_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

$\text{G}$  representa  $-\text{OH}$ , ou um grupo de ácido mono ou poliglutâmico;

cada qual de  $\text{A}^1$  a  $\text{A}^7$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{OR}^{2b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{2d})(\text{R}^{2e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2h})(\text{R}^{2i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2k})(\text{R}^{2l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{B}^1$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{B}^2$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{B}^3$ ;

cada  $\text{R}^{1a}$  e  $\text{R}^{2a}$  representa independentemente:

(i) alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquenila  $\text{C}_{2-6}$  ou alquinila  $\text{C}_{2-6}$ , em que cada tal



grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ;

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^4$ ;

cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ;

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^4$ ;

cada qual de  $B^1$  a  $B^3$  representa independentemente:

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{3a}$ ,  $-OR^{3b}$ ,  $-S(O)_pR^{3c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{3d})(R^{3e})$ ,  $-N(R^{3f})S(O)_rR^{3g}$ ,  $-N(R^{3h})(R^{3i})$ ,  $-C(O)OR^{3j}$ , ou  $-C(O)N(R^{3k})(R^{3l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^1$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^2$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^3$ ;

cada  $D^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{4b}$ ,  $-S(O)_pR^{4c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{4d})(R^{4e})$ , -

$N(R^{4f})S(O)_rR^{4g}$ ,  $-N(R^{4h})(R^{4i})$ ,  $-C(O)OR^{4j}$ , ou  $-C(O)N(R^{4k})(R^{4l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^4$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^5$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^6$ ;

cada  $D^2$  a  $D^4$  representa independentemente:

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{4a}$ ,  $-OR^{4b}$ ,  $-S(O)_pR^{4c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{4d})(R^{4e})$ ,  $-N(R^{4f})S(O)_rR^{4g}$ ,  $-N(R^{4h})(R^{4i})$ ,  $-C(O)OR^{4j}$ , ou  $-C(O)N(R^{4k})(R^{4l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^4$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^5$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^6$ ;

cada  $R^{3a}$  e  $R^{4a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^{3b}$  a  $R^{3l}$ , e  $R^{4b}$  a  $R^{4l}$  representa independentemente H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $E^1$  a  $E^6$  representa independentemente halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{5a}$ ,  $-OR^{5b}$ ,  $-S(O)_pR^{5c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{5d})(R^{5e})$ ,  $-N(R^{5f})S(O)_rR^{5g}$ ,  $-N(R^{5h})(R^{5i})$ ,  $-C(O)OR^{5j}$ , ou  $-C(O)N(R^{5k})(R^{5l})$ ;

cada  $R^{5a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

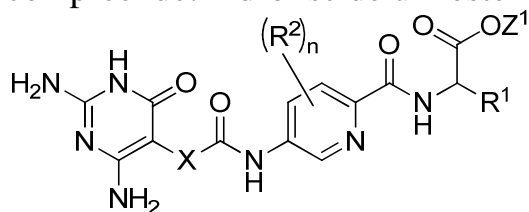
cada  $R^{5b}$  a  $R^{5l}$  representa independentemente H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor; e

cada p, q e r representa independentemente 0, 1 ou 2,

cujos compostos (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis

dos mesmos) podem ser referidos aqui como os “compostos da invenção”.

[0024] Em um aspecto adicional, um processo para a preparação de um composto da fórmula I é provido. Em algumas modalidades, o processo compreende: hidrólise de um éster correspondente da fórmula II



II

em que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e n são da maneira aqui definida e  $Z^1$  representa

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenil, ou

(b) fenila,

em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso.

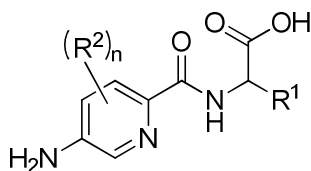
[0025] Em algumas modalidades, para compostos compreendendo uma ou mais frações adicionais de ácido carboxílico, o processo compreende: hidrólise de um composto da fórmula I', ou um composto da fórmula II' em que a uma ou mais frações adicionais de ácido carboxílico presentes em um composto correspondente da fórmula I ou II, da maneira aqui definida, estão em vez disso presentes como grupo(s) da fórmula  $-C(O)OZ^2$ , em que cada  $Z^2$  representa independentemente:

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

(b) fenila,

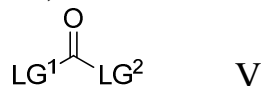
em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso.

[0026] Em algumas modalidades, para compostos em que X representa  $-N(R^4)-$ , o processo compreende: reação de um composto da fórmula IV



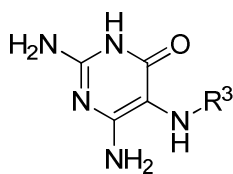
IV

ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira aqui definida, com um composto da fórmula V



V

em que cada qual de  $LG^1$  e  $LG^2$  representa um grupo abandonador adequado, e um composto da fórmula VI

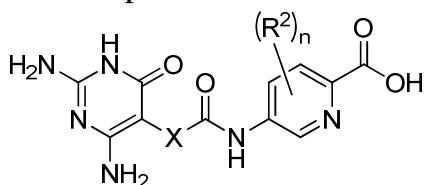


VI

em que  $R^3$  é da maneira aqui definida,

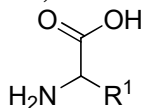
ou um sal adequado do mesmo, em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de um solvente adequado e opcionalmente uma base adequada.

[0027] Em algumas modalidades, o processo compreende: reação de um composto da fórmula VII



VII

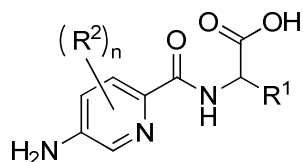
ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^2$ ,  $X$  e  $n$  são da maneira aqui definida, com um composto da fórmula VIII



VIII

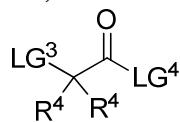
em que  $R^1$  é da maneira aqui definida, em condições conhecidas pelos versados na técnica.

[0028] Em algumas modalidades, para compostos em que  $X$  representa  $-C(R^4)_2-$ , reação de um composto da fórmula IX



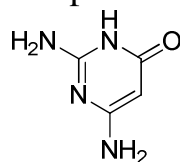
IX

[0029] ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira aqui definida, com um composto da fórmula X



X

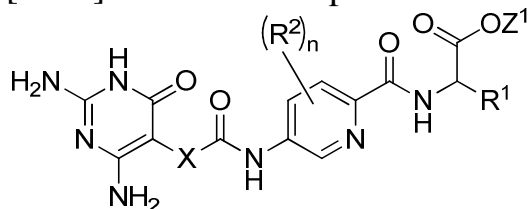
em que cada  $R^4$  é da maneira aqui definida e cada qual de  $LG^3$  e  $LG^4$  representa independentemente um grupo abandonador adequado, e um composto da fórmula XI



XI

ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em condições conhecidas pelos versados na técnica.

[0030] Um aspecto adicional é um composto da fórmula II



II

em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$  e  $n$  são da maneira aqui definida e  $Z^1$  representa:

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

(b) fenila.

[0031] Aspectos e modalidades adicionais são da maneira aqui descrita a seguir.

## BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0032] Figura 1 é um gráfico semilogarítmico que mostra a viabilidade, comparada às células não tratadas, de (A) células T em repouso, ou (B) células T ativadas em 7 dias de tratamento tanto com o exemplo 4

(linhas sólidas) quanto azatioprina (linhas tracejadas), em várias concentrações (em M).

[0033] Figura 2 é uma imagem Western blot que mostra níveis de expressão de MTHFD2 e actina em células T primárias em repouso versus ativadas (PTC), a partir de 2 doadores (D1 e D2) e células de câncer HL-60.

[0034] Figura 3 é um gráfico de barras que representa a intensidade das bandas Western blot de MTHFD2 obtidas para as células T primárias em repouso e ativadas a partir dos doadores D1 e D2, respectivamente, e para as células de câncer HL-60.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0035] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que referência aqui aos compostos de aspectos particulares da invenção (tal como o primeiro aspecto da invenção, isto é, que se refere aos compostos da fórmula I da maneira definida no primeiro aspecto da invenção) incluirá referências a todas as modalidades e características particulares das mesmas, cujas modalidades e características particulares podem ser utilizadas em combinação para formar modalidades e características adicionais da invenção.

[0036] A menos que indicado de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui usados apresentarão seu significado comum, da maneira entendida pelos versados na técnica, aos quais tal invenção pertence.

[0037] Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição ácida e sais de adição básica. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo, por reação de uma forma de ácido livre ou uma base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriados, opcionalmente em um solvente, ou em um meio no qual o sal é insolúvel, seguido por remoção do dito solvente, ou dito meio, usando técnicas padrão (por exemplo, *em vácuo*, por congelamento-secagem ou por filtração). Sais também podem ser preparados usando técnicas

conhecidas pelos versados na técnica, tais como trocando um contra-íon de um composto da invenção na forma de um sal por um outro contra-íon, por exemplo, usando uma resina de troca iônica adequada.

[0038] Sais de adição ácida particulares que podem ser mencionados incluem aqueles formados por reação com ácidos correspondentes, protonando assim o composto da invenção, para formar sais de carboxilato (por exemplo, sais de formato, acetato, trifluoracetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, lactato, tartarato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*-acetoxi-benzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinnamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato ou tereftalato), sais de haleto (por exemplo, sais de cloreto, brometo ou iodeto), sais de sulfonato (por exemplo, sais de benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzenossulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou 1,5-naftaleno-disulfonato), ou sais de sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monoidrogenfosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou nitrato, e similares.

[0039] Sais de adição básica particulares que podem ser mencionados incluem sais formados por reação com bases correspondentes, removendo assim um ou mais próton dos compostos da invenção, para formar sais com metais alcalinos (tais como sais de Na e K, incluindo sais de mono- e di- Na e K), metais alcalinos terrosos (tais como sais de Mg e Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (tal como hidróxido de amônia e alumínio). Mais particularmente, sais de adição básica que podem ser mencionados incluem

sais de Mg, Ca e, mais particularmente, de K e Na.

[0040] Mais particularmente, sais farmacologicamente aceitáveis que podem ser mencionados incluem sais de haleto, tais como sais de cloridrato (HCl).

[0041] A fim de evitar qualquer dúvida, sais farmacologicamente aceitáveis que podem ser mencionados incluem todos tais sais aprovados para uso farmacêutico.

[0042] A fim de evitar qualquer dúvida, compostos da invenção podem existir como sólidos, e assim o escopo da invenção inclui todas as formas amorfas, cristalinas e formas de parte cristalina das mesmas, e também podem existir como óleos. Onde os compostos da invenção existem nas formas cristalina e parte cristalina (isto é, sólidas), tais formas podem incluir hidratos/solvatos, que são incluídos no escopo da invenção.

[0043] A fim de evitar qualquer dúvida, compostos da invenção também podem existir em solução (isto é, em solução em um solvente adequado). Por exemplo, compostos da invenção podem existir em solução aquosa, caso no qual os compostos da invenção também podem existir na forma de hidratos dos mesmos.

[0044] Compostos da invenção podem conter ligações duplas e, a menos que de outra forma indicada, podem existir como isômeros geométricos *E* (*oposto*) e *Z* (*junto*) em relação a cada ligação dupla individual. A menos que de outra forma especificada, todos tais isômeros e misturas dos mesmos são incluídos no escopo da invenção.

[0045] Compostos da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e misturas das mesmas são incluídas no escopo da invenção (particularmente aquelas de estabilidade suficiente para permitir o isolamento das mesmas).

[0046] Compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétrico e, portanto, podem exibir isomerismo ótico



e/ou diastereoisomerismo (isto é, que existe na forma enantiomérica ou diastereomérica). Diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionada. Os vários estereoisômeros (isto é, enantiômeros) podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionada ou HPLC. Alternativamente, o enantiômero ou diastereoisômero desejado pode ser obtido a partir de materiais de partida opticamente ativos apropriados, em condições nas quais não causarão racemização ou epimerização (isto é, um método “piscina quiral”), por reação do material de partida apropriado com um “auxiliar quiral” que pode ser subsequentemente removido em um estágio adequado, por derivação (isto é, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica; por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais, tal como cromatografia), ou por reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral, em que todos os métodos e processos podem ser realizados em condições conhecidas pelos versados na técnica. A menos que de outra forma especificada, todos os estereoisômeros e misturas dos mesmos são incluídos no escopo da invenção.

[0047] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que, onde um grupo particular é aqui representado como sendo ligado a um sistema de anel por meio de uma ligação flutuante (isto é, uma ligação não mostrada como sendo ligada a um átomo particular no anel), o grupo relevante pode ser ligado a qualquer átomo adequado no sistema de anel relevante (isto é, o anel no qual a ligação flutuante termina).

[0048] A menos que de outra forma especificada, grupos alquila  $C_{1-z}$  (onde  $z$  é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia reta ou, quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de dois ou três, se apropriado) de átomos de carbono, ser de cadeia ramificada, e/ou cíclicos

(formando assim um grupo cicloalquila  $C_{3-z}$ ). Quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser em parte cíclicos (formando assim um grupo cicloalquila parcial  $C_{4-z}$ ). Por exemplo, grupos cicloalquila que podem ser mencionados incluem ciclopropila, ciclopentila e cicloexila. De maneira similar, grupo alquila em parte cíclicos (que também podem ser referidos como grupos “em parte cicloalquila”) que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila. Quando existe um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) e/ou espirocíclicos. A fim de evitar qualquer dúvida, grupos alquila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquila de cadeia reta (isto é, não ramificados e/ou cíclicos). Outros grupos alquila que podem ser mencionados incluem grupos alquila de cadeia reta e ramificada (isto é, não cíclicos).

[0049] A menos que de outra forma especificada, grupos alquenila  $C_{2-z}$  (onde  $z$  é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia reta ou, quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de três) de átomos de carbono, ser de cadeia ramificada, e/ou cíclicos (formando assim um grupo cicloalquenila  $C_{4-z}$ ). Quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de cinco) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser em parte cíclicos. Por exemplo, grupos alquenila em parte cíclicos (que também podem ser referidos como grupos “cicloalquenila em parte”) que podem ser mencionados incluem ciclopentenilmetila e cicloexenilmetila. Quando existe um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) ou espirocíclicos. A fim de evitar qualquer dúvida, grupos alquenila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquenila de cadeia reta (isto é, não ramificados e/ou cíclicos). Outros grupos alquenila que podem ser mencionados incluem grupos alquenila de cadeia reta e ramificados (isto é, não cíclicos).

[0050] A menos que de outra forma especificada, grupos alquinila  $C_{2-z}$  (onde  $z$  é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia reta ou, quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, ser de cadeia ramificada. A fim de evitar qualquer dúvida, grupos alquinila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquinila de cadeia reta (isto é, não ramificado e/ou cíclico). Outros grupos alquinila que podem ser mencionados incluem grupos alquinila de cadeia reta e ramificados (isto é, não cíclicos).

[0051] A fim de evitar qualquer dúvida, a menos que de outra forma especificada, grupos aqui referidos como “alquila”, “alquenila” e/ou “alquinila” serão considerados como se referindo ao grau mais elevado de insaturação em uma ligação presente em tais grupos. Por exemplo, um grupo como este com uma ligação dupla carbono-carbono e, no mesmo grupo, uma ligação tripla carbono-carbono será referida como “alquinila”. Alternativamente, pode ser particularmente específico que estes tais grupos compreenderão apenas o grau de insaturação especificado (isto é, em uma ou mais ligação nos mesmos, se apropriado; por exemplo, em uma ligação nos mesmos).

[0052] A fim de evitar qualquer dúvida, grupo alquila, alquenila e alquinila da maneira aqui descrita também podem atuar como grupos ligadores (isto é, grupos que unem duas ou mais partes do composto da maneira descrita), caso no qual tais grupos também podem ser referidos como grupos “alquilenos”, “alquenilenos” e/ou “alquinilenos”, respectivamente.

[0053] A fim de evitar qualquer dúvida, da maneira aqui usada, referência aos heteroátomos será considerada como significado normal pelos versados na técnica. Heteroátomos particulares que podem ser mencionados incluem fósforo, selênio, telúrio, silício, boro, oxigênio, nitrogênio e enxofre (por exemplo, oxigênio, nitrogênio e enxofre, tal como oxigênio e nitrogênio).

[0054] Da maneira aqui usada, o termo heterociclila pode se referir

aos grupos não aromáticos monocíclicos e policíclicos (por exemplo, bicíclicos) heterocíclicos (cujos grupos, onde contendo um número suficiente de átomos, também podem ser ligados), em que pelo menos um (por exemplo, um a quatro) dos átomos no sistema de anel é sem ser carbono (isto é, um heteroátomo), e em que o número total de átomos no sistema de anel está entre três e doze (por exemplo, entre cinco e dez, tal como entre três e oito; por exemplo, formando um grupo heterociclila de 5 ou 6 elementos). Adicionalmente, tais grupos heterociclila podem ser saturados, formando uma heterocicloalquila, ou insaturados contendo um ou mais ligações duplas /ou triplas carbono-carbono ou, onde possível, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo formando, por exemplo, um grupo heterocicloalquenila  $C_{2-z}$  (por exemplo,  $C_{4-z}$ ) (onde  $z$  é o limite superior da faixa) ou um grupo heterocicloalquinila  $C_{7-z}$ .

[0055] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que grupos heterociclila que podem formar parte dos compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obtidos, da maneira conhecida pelos versados na técnica. Vários grupos heterociclila serão bem conhecidos pelos versados na técnica, tal como 7-azabicyclo-[2.2.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.2.1]-octanila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, aziridinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisotiazolila, di-hidropiranila, di-hidropiridinila, di-hidropirrolila (incluindo 2,5-di-hidropirrolila), dioxolanila (incluindo 1,3-dioxolanila), dioxanila (incluindo 1,3-dioxanila e 1,4-dioxanila), ditianila (incluindo 1,4-ditianila), ditiolanila (incluindo 1,3-ditiolanila), imidazolidinila, imidazolinila, isothiazolidinila, morfolinila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila, 6-oxabicyclo[3.2.1]-octanila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, sulfolanila, 3-sulfolenila, tetraidropiranila, tetraidrofurila, tetraidropiridinila (tal como 1,2,3,4-tetraidropiridinila e 1,2,3,6-tetraidropiridinila), tietanila, tiiranila,

tiolanila, tetraidrotiopiraniila, tiomorfolinila, tritianiila (incluindo 1,3,5-tritianiila), tropaniila e similares.

[0056] Os substituintes nos grupos heterociclila, onde apropriado, podem estar localizados em qualquer átomo no sistema de anel, incluindo um heteroátomo. Adicionalmente, no caso onde o substituinte é um outro composto cíclico, a seguir o composto cíclico pode ser anexado através de um único átomo no grupo heterociclila, formando um composto espirocíclico. O ponto de anexação de grupos heterociclila pode ser por meio de qualquer átomo adequado no sistema de anel, incluindo (onde apropriado) um heteroátomo adicional (tal como um átomo de nitrogênio), ou um átomo em qualquer anel carboxílico fundido que pode estar presente como parte do sistema de anel. Os grupos heterociclila também podem estar nas formas *N* ou *S*- oxidadas, da maneira conhecida pelos versados na técnica.

[0057] Em cada ocorrência, quando aqui mencionados, os grupos heterociclila particulares que podem ser mencionados incluem grupos heterociclila com 3 a 8 elementos (por exemplo, um grupo heterociclila com 4 a 6 elementos, tal como um grupo heterociclila com 5 a 6 elementos).

[0058] A fim de evitar qualquer dúvida, referências aos grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos heterociclila ou cicloalquila (por exemplo, heterociclila)) se referem aos sistemas de anel em que pelo menos duas divisões podem ser exigidas para converter tais anéis em uma cadeia não cíclica (isto é, reta ou ramificada), com o número mínimo de tais divisões correspondente ao número de anéis definido (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas divisões pode ser exigido para converter os anéis em uma cadeia reta). A fim de evitar qualquer dúvida, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos alquila) pode se referir aos grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel, aos grupos em

que dois átomos não adjacentes são ligados por um grupo alquila (que, quando se liga a duas fração, pode ser referido como alquilenos) (contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos), cujos últimos grupos podem ser referidos como ligados, ou aos grupos em que o segundo anel é anexado a um átomo simples, cujos últimos grupos podem ser referidos como compostos spiros.

[0059] Como pode ser da maneira aqui usada, o termo arila pode se referir a grupos aromáticos  $C_{6-14}$  (por exemplo,  $C_{6-10}$ ). Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e, quando bicíclicos, ser tanto completamente quanto parcialmente aromáticos. Grupos arila  $C_{6-10}$  que podem ser mencionados incluem fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, indanila e similares (por exemplo, fenila, naftila e similares). A fim de evitar qualquer dúvida, o ponto de anexação dos substituintes em grupos arila pode ser por meio de qualquer átomo de carbono adequado do sistema de anel. A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que grupos arila que podem formar parte dos compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obtidos, da maneira conhecida pelos versados na técnica. Grupos arila particulares que podem ser mencionados incluem fenila.

[0060] Como pode ser da maneira aqui usada, referências aos grupos heteroarila (que também podem ser referidos como heteroaromáticos) podem se referir aos grupos heteroaromáticos com 5 a 14 elementos (por exemplo, 5 a 10) contendo um ou mais heteroátomos (tal como um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre). Tais grupos heteroarila podem compreender um, dois ou três anéis, dos quais pelo menos um é aromático. Certos grupos heteroarila que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais todos os anéis que formam tais grupos são aromáticos. Substituintes nos grupos heteroarila/heteroaromáticos, onde apropriados, podem ser localizados em qualquer átomo adequado no sistema de anel, incluindo um heteroátomo (por exemplo, em um átomo N adequado). A fim

de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que grupos heteroarila que podem formar parte dos compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obtidos, da maneira conhecida pelos versados na técnica.

[0061] O ponto de anexação de grupos heteroarila/heteroaromáticos pode ser por meio de qualquer átomo no sistema de anel, incluindo (onde apropriado) um heteroátomo. Grupos bicíclicos heteroarila/heteroaromático podem compreender um anel de benzeno fundido a um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos heterocíclicos adicionais, em cujos exemplos o ponto de anexação do grupo policíclico heteroarila/heteroaromático pode ser por meio de qualquer anel, incluindo o anel benzeno ou o anel heteroarila/heteroaromático ou heterociclila.

[0062] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que grupos heteroarila que podem formar parte dos compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obtidos, da maneira conhecida pelos versados na técnica. Vários grupos heteroarila serão bem conhecidos pelos versados na técnica, tais como piridinila, pirrolila, furanila, tiofenila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, imidazopirimidinila, imidazotiazolila, thienotiofenila, pirimidinila, fuopiridinila, indolila, azaindolila, pirazinila, pirazolopirimidinila, indazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, pirazolopiridinila, pirrolopirazolila e purinila.

[0063] A fim de evitar qualquer dúvida, os óxidos de grupos heteroarila/heteroaromáticos são também incluídos no escopo da invenção (por exemplo, o *N*-óxido).

[0064] Da maneira declarada anteriormente, heteroarila inclui grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) em que um anel é aromático (e o outro pode ou não ser aromático). Conseqüentemente, outros grupos heteroarils que

podem ser mencionados incluem grupos tais como benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, di-hidrobenzo[*d*]isotiazol, 3,4-dihidrobenz[1,4]oxazinila, di-hidrobenzotiofenila, indolinila, 5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirimidinila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, tiocromanila, pirazolo[3,4-*b*]piridinila, pirrolo[3,4-*c*]pirazolila, metilenodioxifenila, e similares.

[0065] Em algumas modalidades, qualquer heteroarila da maneira aqui mencionada é uma heteroarila monocíclica de 5 ou 6 elementos (por exemplo, 5 elementos) contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados de N, O e S; por exemplo, de N e O, ou 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio.

[0066] Grupos heteroarila particulares que podem ser mencionados incluem tetrazolila (por exemplo, tetrazol-5-ila).

[0067] A fim de evitar qualquer dúvida, onde um anel é representado com um círculo no mesmo, sua presença pode indicar que o anel relevante é aromático. Alternativamente, grupos aromáticos podem ser representados como grupos cíclicos compreendendo nos mesmos inúmeras ligações duplas adequadas para permitir aromaticidade.

[0068] A presente invenção também inclui compostos marcados isotopicamente da presente invenção, os quais são idênticos àqueles aqui citados, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massas em geral encontrado na natureza (ou o mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular da maneira aqui especificada são contemplados no escopo dos compostos da invenção. Consequentemente, os compostos da invenção também incluem compostos deuterados, isto é, compostos da invenção em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos pelo isótopo de hidrogênio deutério.

[0069] A fim de evitar qualquer dúvida, em casos em que a identidade



de dois ou mais substituintes em um composto da invenção pode ser a mesma, as identidades atuais dos respectivos substituintes não são de nenhuma maneira interdependentes. Por exemplo, na situação na qual dois ou mais grupos  $R^2$  estão presentes, aqueles grupos  $R^2$  podem ser os mesmos ou diferentes. De maneira similar, onde dois ou mais grupos  $R^3$  estão presentes e cada qual representa  $R^{1a}$ , os grupos  $R^{1a}$  em questão podem ser os mesmos ou diferentes.

[0070] Também a fim de evitar qualquer dúvida, quando um termo tal como “ $A^1$  a  $A^7$ ” é aqui empregado, este será entendido pelos versados na técnica para significar  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$  e  $A^7$ , inclusivamente. A menos que de outra forma declarada, o mesmo raciocínio se aplicará aos outros tais termos aqui usados.

[0071] Adicionalmente, a fim de evitar qualquer dúvida, quando é especificado que um substituinte é ele mesmo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo,  $A^1$  representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de  $B^1$ ), estes substituintes podem ser posicionados, onde possível, nos mesmos ou em diferentes átomos. Tais substituintes opcionais podem estar presentes em qualquer número adequado dos mesmos (por exemplo, o grupo relevante pode ser substituído por um ou mais tais substituintes, tal como um desses substituintes).

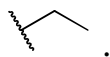
[0072] A fim de evitar qualquer dúvida, onde grupos são referidos aqui como sendo opcionalmente substituídos, contempla-se especificamente que tais substituintes opcionais podem não estar presentes (isto é, referências a tais substituintes opcionais podem ser removidas), em cujo caso o grupo opcionalmente substituído pode ser referido como sendo não substituído.

[0073] Uma fração -R também pode ser aqui representada como:

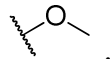


[0074] Por exemplo, um grupo etila ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ) pode ser representado

como:



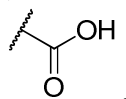
[0075] Da mesma forma, por exemplo, um grupo metóxi (CH<sub>3</sub>O-) pode ser representado como:



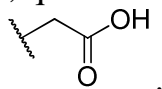
[0076] O termo “oxi” da maneira aqui usada se refere a um átomo de oxigênio anexado a um átomo (por exemplo, um átomo de carbono) por meio de ligação dupla, isto é, uma fração da fórmula



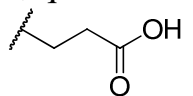
[0077] O termo “carbóxi” se refere a uma fração da fórmula -C(O)OH, isto é, uma função de ácido carboxílico, da fórmula:



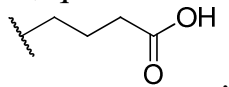
[0078] O termo “carboximetila” se refere a uma fração da fórmula -(CH<sub>2</sub>)-C(O)OH, que também pode ser representada como:



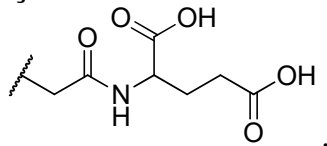
[0079] O termo “2-carboxietila” se refere a uma fração da fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)OH, que também pode ser representada como:



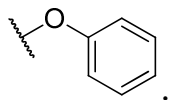
[0080] O termo “3-carboxipropila” se refere a uma fração da fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)OH, que também pode ser representada como:



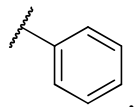
[0081] O termo “3-((1,3-dicarboxipropil)amino)-3-oxopropila” se refere a uma fração da fórmula



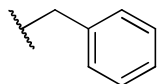
[0082] O termo “fenóxi” se refere a uma fração da fórmula



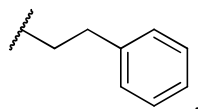
[0083] O termo “fenila” se refere a uma fração da fórmula



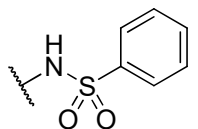
[0084] O termo “benzila” se refere a uma fração da fórmula



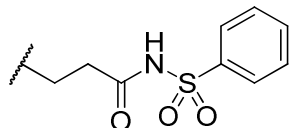
[0085] O termo “2-feniletil” se refere a uma fração da fórmula



[0086] O termo “fenilsulfonamido” se refere a uma fração da fórmula

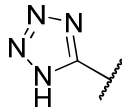


[0087] O termo “3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propila” se refere a uma fração da fórmula

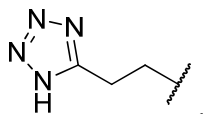


[0088] O termo “tetrazol” (e “tetrazolila”) se refere a qualquer dos possíveis tautômeros de tetrazol (e tetrazolila) (por exemplo, o 1H-tautômero).

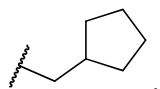
[0089] O termo “1H-tetrazol-5-il” se refere a uma fração da fórmula



[0090] O termo “2-(1H-tetrazol-5-il)etil” se refere a uma fração da fórmula



[0091] O termo ciclopentilmetila ou “-CH<sub>2</sub>-ciclopentila” se refere a uma fração da fórmula



[0092] O termo “sec-propila” pode ser aqui usado de maneira sinônima com o termo “isopropila” para se referir a uma fração da fórmula -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, também representada como:



[0093] O termo “etenila” se refere a uma fração da fórmula



que também pode ser referido como “vinila”.

[0094] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que compostos da invenção que são o assunto desta invenção incluem aqueles que são obtidos, isto é, aqueles que podem ser preparados em uma forma estável. Isto é, compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, a partir de uma mistura de reação, em um grau de pureza usado.

[0095] Em um composto da fórmula I, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub> cada qual opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>2</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>3</sup>,

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>4</sup>, ou

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G.

[0096] Em algumas modalidades, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub> cada qual opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>2</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>3</sup>,

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>4</sup>, ou

(v)  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ .

[0097] Em algumas modalidades, quando R<sup>1</sup> representa uma fração selecionada a partir de alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> e alquinila C<sub>2-6</sub>, cada qual opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>, tal fração mais particularmente é alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>; por exemplo, alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>, tal como alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um grupo A<sup>1</sup>.

[0098] Em algumas modalidades, quando R<sup>1</sup> representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>2</sup>, tal arila mais particularmente é fenila.

[0099] Em algumas modalidades, o número de qualquer grupo representado por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> ou A<sup>4</sup> presente em um composto da fórmula I é no máximo 2, mais particularmente no máximo 1.

[00100] Em algumas modalidades particulares, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de

oxi e A<sup>1</sup>,

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, ou 3) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>2</sup>, ou

(iii)  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ .

[00101] Em algumas modalidades particulares, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um oxi e opcionalmente substituída por um A<sup>1</sup>,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ .

[00102] Em algumas modalidades particulares adicionais, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila, etila, n-propila, sec-propila,  $-\text{CH}_2$ -ciclopentila ou cicloexila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>,

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>2</sup>, ou

(iii)  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ .

[00103] Em algumas modalidades adicionais, R<sup>1</sup> representa

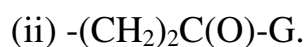
(i) alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila, etila, n-propila, sec-propila,  $-\text{CH}_2$ -ciclopentila ou cicloexila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>, ou

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>2</sup>.

[00104] Ainda em algumas modalidades adicionais, R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila, etila, n-propila, sec-propila,  $-\text{CH}_2$ -ciclopentila ou cicloexila) opcionalmente substituída por um ou

mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>, ou



[00105] Ainda em algumas modalidades adicionais, R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila, etila, n-propila, sec-propila, -CH<sub>2</sub>-ciclopentila ou cicloexila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>.

[00106] Ainda em algumas modalidades adicionais, R<sup>1</sup> representa  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$ .

[00107] Em algumas modalidades, quando R<sup>1</sup> representa uma fração opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> ou A<sup>4</sup>, respectivamente, da maneira aqui definida anteriormente, tal fração não é substituída por qualquer tal grupo (isto é, é “não substituída”).

[00108] Em algumas modalidades, R<sup>1</sup> representa uma fração não substituída selecionada a partir de alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, alquinila C<sub>2-6</sub> e fenila. Em algumas tais modalidades, R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub> não substituída ou fenila não substituída.

[00109] Em algumas modalidades, quando R<sup>1</sup> representa um grupo alquila não substituído, a dita alquila contém pelo menos três átomos de carbono. Por exemplo, em algumas modalidades, R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>3-6</sub> não substituída ou fenila não substituída, tal como n-propila, sec-propila, -CH<sub>2</sub>-ciclopentila, cicloexila ou fenila; ou R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>3-6</sub> não substituída tal como n-propila, sec-propila, -CH<sub>2</sub>-ciclopentil ou cicloexila.

[00110] Em algumas outras modalidades, R<sup>1</sup> representa uma fração selecionada a partir de metila, etila, n-propila, sec-propila, -CH<sub>2</sub>-ciclopentila, cicloexila e fenila.

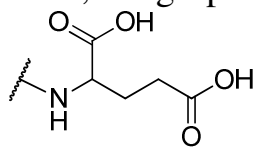
[00111] Ainda em algumas outras modalidades, R<sup>1</sup> representa uma fração selecionada a partir de metila, etila, n-propila, sec-propila, -CH<sub>2</sub>-

ciclopentila e cicloexila.

[00112] Da maneira aqui descrita, G representa OH, ou um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico. Em modalidades particulares, G representa OH ou um grupo de ácido mono-glutâmico.

[00113] Em algumas modalidades particulares adicionais, G representa OH. Em still modalidades adicionais, G representa um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico, em particular um grupo de ácido mono-glutâmico.

[00114] Os versados na técnica entenderão que referências a um grupo de ácido (mono-)glutâmico se referirá em particular a um ácido glutâmico ligado por meio do componente amino do mesmo (isto é, para formar uma fração amida), isto é, um grupo da fórmula

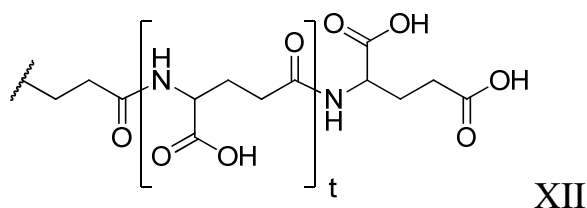


[00115] De maneira similar, referências a um grupo de ácido poli-glutâmico se referirá a uma cadeia polimerizada de grupos de ácido glutâmico ligados por meio do grupo amino do primeiro grupo de ácido glutâmico, que forma ligações com grupos adicionais entre o grupo de ácido carboxílico do ácido glutâmico precedente e o grupo amino do ácido carboxílico seguinte (isto é, que forma uma fração amida), e que finaliza com um ácido carboxílico.

[00116] Os versados na técnica entenderão que tais grupos de ácido poli-glutâmico compreenderão pelo menos dois grupos de ácido glutâmico assim polimerizado. Em particular, tais grupos de ácido poli-glutâmico podem compreender até sete grupos de ácido glutâmico assim polimerizados.

[00117] Assim, onde existe um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico representando G, este grupo junto com o grupo  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$ , no qual é anexado, pode resultar em uma fração de fórmula estrutural XII:

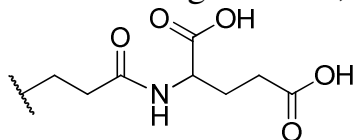




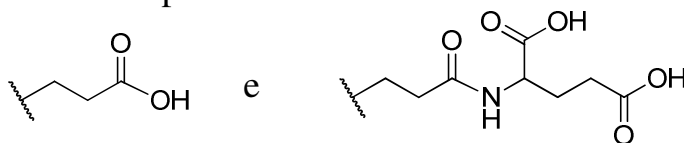
em que t representa 0 a 7.

[00118] Em algumas modalidades particulares, quando  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{G}$  (isto é,  $\text{R}^1$ ) representa uma fração da fórmula XII, t representa um número inteiro de 0 a 3, em particular de 0 a 2, por exemplo, t é 0 ou 1.

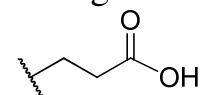
[00119] Em algumas modalidades particulares, t representa 0, isto é, G é um grupo de ácido mono-glutâmico, e  $\text{R}^1$  é uma fração da fórmula



[00120] Assim, em algumas modalidades particulares,  $\text{R}^1$  representa uma fração selecionada a partir de



[00121] Em algumas modalidades particulares,  $\text{R}^1$  representa



[00122] Em algumas modalidades adicionais,  $\text{R}^1$  representa uma fração selecionada a partir de isopropila, ciclopentilmetila, cicloexila, fenila, benzila, 2-feniletila, 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propila, 2-(1H-tetrazol-5-il)etila, carboximetila, 2-carboxietila, 3-carboxipropila, e 3-((1,3-dicarboxipropil)amino)-3-oxopropila.

[00123] Em um composto da fórmula I cada  $\text{R}^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q(\text{R}^{1d})(\text{R}^{1e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{1f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{1g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{1h})(\text{R}^{1i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1k})(\text{R}^{1l})$ ,

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a

partir de oxi e A<sup>5</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e A<sup>6</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e A<sup>7</sup>.

[00124] Em algumas modalidades, cada R<sup>2</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>1a</sup>, -OR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>(R<sup>1d</sup>)(R<sup>1e</sup>), -N(R<sup>1f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>1g</sup>, -N(R<sup>1h</sup>)(R<sup>1i</sup>), -C(O)OR<sup>1j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>),

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e A<sup>5</sup>, ou

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e A<sup>6</sup>.

[00125] Em algumas modalidades adicionais, cada R<sup>2</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>1a</sup>, -OR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>(R<sup>1d</sup>)(R<sup>1e</sup>), -N(R<sup>1f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>1g</sup>, -N(R<sup>1h</sup>)(R<sup>1i</sup>), -C(O)OR<sup>1j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>), ou

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e A<sup>5</sup>.

[00126] Em algumas modalidades adicionais, cada R<sup>2</sup> representa independentemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>1a</sup>, -OR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>(R<sup>1d</sup>)(R<sup>1e</sup>), -N(R<sup>1f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>1g</sup>, -N(R<sup>1h</sup>)(R<sup>1i</sup>), -C(O)OR<sup>1j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>).

[00127] Em algumas modalidades adicionais, cada R<sup>2</sup> representa independentemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>1a</sup>, ou -OR<sup>1b</sup>.

[00128] Em algumas modalidades cada R<sup>2</sup> representa independentemente halo (por exemplo, cloro ou flúor), -R<sup>1a</sup> ou -OR<sup>1b</sup>.

[00129] Em algumas modalidades, cada  $R^2$  representa independentemente halo ou  $-OR^{1b}$ .

[00130] Em algumas modalidades, cada  $R^2$  representa independentemente halo ou  $-R^{1a}$ .

[00131] Em algumas modalidades particulares, cada  $R^2$  representa independentemente halo, por exemplo, F ou Cl.

[00132] Em algumas modalidades mais particulares, cada  $R^2$  representa independentemente F.

[00133] Em algumas modalidades,  $R^2$  representa uma fração selecionada a partir de flúor, cloro, metila, trifluormetila, etenila, ciclopropilóxi, fenóxi e fenila.

[00134] O número de frações  $R^2$  presentes em um composto da fórmula I (cujo número é representado por n) pode variar de 0 a 3 (isto é, n representa 0, 1, 2 ou 3). Em algumas modalidades, n representa 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades adicionais, n representa 0 ou 1. Em algumas modalidades particulares, n representa 1. Em algumas modalidades particulares adicionais, n representa 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades, n representa 1 ou 2. Ainda em algumas modalidades adicionais, n representa 0. Em algumas modalidades, quando X representa  $-N(R^3)-$ , por exemplo, quando X representa  $-NH-$ , n não representa 0.

[00135] Em um composto da fórmula I, X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_2-$ . Em algumas modalidades, X representa  $-N(R^3)-$ . Em algumas outras modalidades, X representa  $-C(R^4)_2-$ .

[00136] A fração  $R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor. Em algumas modalidades,  $R^3$  representa H.

[00137] Cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  (por exemplo, metila) opcionalmente substituída por um ou mais flúor. Em algumas modalidades, cada  $R^4$  representa independentemente H ou flúor. Ainda em modalidades adicionais, cada  $R^4$  representa H.

[00138] Em algumas modalidades, X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades particulares, X representa -CH<sub>2</sub>-. Em algumas outras modalidades particulares, X representa -NH-.

[00139] Em um composto da fórmula I, cada qual de A<sup>1</sup> a A<sup>7</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>2a</sup>, -OR<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>2c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>2d</sup>)(R<sup>2e</sup>), -N(R<sup>2f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>2g</sup>, -N(R<sup>2h</sup>)(R<sup>2i</sup>), -C(O)OR<sup>2j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>),

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>1</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>2</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>3</sup>.

[00140] Em algumas modalidades, cada qual de A<sup>1</sup> a A<sup>7</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>2a</sup>, -OR<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>2c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>2d</sup>)(R<sup>2e</sup>), -N(R<sup>2f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>2g</sup>, -N(R<sup>2h</sup>)(R<sup>2i</sup>), -C(O)OR<sup>2j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>),

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>1</sup>, ou

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>2</sup>.

[00141] Em algumas modalidades, cada qual de A<sup>1</sup> a A<sup>7</sup> representa independentemente

(i) -R<sup>2a</sup>, -N(R<sup>2f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>2g</sup>, -C(O)OR<sup>2j</sup> ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>),

[00142] (ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>1</sup>, ou

(iii) heteroarila (por exemplo, tetrazolila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e B<sup>2</sup>.

[00143] Em algumas modalidades particulares, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{OR}^{2b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{2d})(\text{R}^{2e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2h})(\text{R}^{2i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1k})(\text{R}^{1l})$ .

[00144] Em algumas modalidades particulares adicionais, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente  $-\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{OR}^{2b}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1k})(\text{R}^{1l})$ .

[00145] Em algumas modalidades particulares adicionais, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente  $-\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{OR}^{2b}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ .

[00146] Em algumas modalidades particulares adicionais, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente  $-\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ .

[00147] Em algumas modalidades particulares adicionais, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente  $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ ; ou cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ .

[00148] Ainda em modalidades adicionais, cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente uma fração selecionada a partir de hydroxi, sulfonamido, carboxi, fenila, e tetrazolila (por exemplo, 1H-tetrazol-5-ila).

[00149] Em algumas modalidades,  $A^5$  a  $A^7$  estão ausentes e cada  $A^1$  a  $A^4$  é da maneira aqui indicada anteriormente.

[00150] Em algumas modalidades,  $A^2$  a  $A^7$  estão ausentes e cada  $A^1$  é da maneira aqui indicada anteriormente.

[00151] Em um composto da fórmula I, cada  $\text{R}^{1a}$  e  $\text{R}^{2a}$  representa independentemente

(i) alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquenila  $\text{C}_{2-6}$  ou alquinila  $\text{C}_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{D}^1$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais (por

exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^4$ .

[00152] Em algumas modalidades, cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ; por exemplo, cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , ou alquenila  $C_{2-6}$  em que cada tal grupo alquila ou alquenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ; ou cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , em que cada tal grupo alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ .

[00153] Em algumas das modalidades anteriores, em qualquer  $R^{1a}$  ou  $R^{2a}$ , qualquer alquila  $C_{1-6}$  é selecionada mais particularmente a partir de alquila  $C_{1-3}$ ; qualquer alquenila  $C_{2-6}$  é selecionada mais particularmente a partir de alquenila  $C_{2-3}$ ; e qualquer alquinila  $C_{2-6}$  é selecionada mais particularmente a partir de alquinila  $C_{2-3}$ .

[00154] Em  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$ , qualquer alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  e alquinila  $C_{2-6}$  pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ . Em algumas modalidades, quaisquer tais grupos substituintes são selecionados a partir de  $D^1$ , por exemplo, qualquer alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  e alquinila  $C_{2-6}$  pode ser opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados a partir de  $D^1$ .

[00155] Em algumas modalidades, cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  é independentemente

selecionado a partir de metila e etenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de  $D^1$ .

[00156] Em algumas modalidades,  $R^{2a}$  está ausente e cada  $R^{1a}$  é da maneira aqui indicada anteriormente.

[00157] Grupos  $R^{1a}$  particulares que podem ser mencionados incluem alquila  $C_{1-6}$  e alquenila  $C_{2-6}$ , cada qual opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um a três) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ .

[00158] Grupos  $R^{1a}$  mais particulares que podem ser mencionados incluem metila e etenila, cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de  $D^1$ .

[00159] Em um composto da fórmula I, cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ;

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^4$ .

[00160] Em algumas modalidades, cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H, ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou

mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^1$ ; ou

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^2$ .

[00161] Em algumas modalidades, cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H, ou

[00162] (i) alquila  $C_{1-6}$ , em que cada tal grupo alquila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^1$ ; ou

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1-3) grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^2$ .

[00163] Em algumas das modalidades anteriores, qualquer alquila  $C_{1-6}$  é seleccionada mais particularmente a partir de alquila  $C_{1-3}$ ; qualquer alquenila  $C_{2-6}$  é seleccionada mais particularmente a partir de alquenila  $C_{2-3}$ ; e qualquer alquinila  $C_{2-6}$  é seleccionada mais particularmente a partir de alquinila  $C_{2-3}$ .

[00164] Em  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$ , qualquer alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  e alquinila  $C_{2-6}$  pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^1$ . Em algumas modalidades, quaisquer de tais grupos substituintes são seleccionados a partir de  $D^1$ , por exemplo, qualquer alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  e alquinila  $C_{2-6}$  pode ser opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos independentemente seleccionados a partir de  $D^1$ .

[00165] Por exemplo, em algumas modalidades particulares, qualquer  $R^{1b}$  ou  $R^{2b}$  (em particular qualquer  $R^{1b}$ ) é alquila  $C_{1-6}$  ou fenila; qualquer  $R^{1f}$  ou  $R^{2f}$  (em particular qualquer  $R^{2f}$ ) é H; qualquer  $R^{1g}$  ou  $R^{2g}$  (em particular qualquer  $R^{2g}$ ) é fenila; e qualquer  $R^{1j}$  ou  $R^{2j}$  (em particular qualquer  $R^{2j}$ ) é H.

[00166] Em algumas modalidades, grupos  $R^{1b}$  particulares que podem ser mencionados incluem:

(i) alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, alquila  $C_{1-3}$ ) opcionalmente



substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ; e

(ii) arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ .

[00167] Grupos  $R^{1b}$  mais particulares que podem ser mencionados incluem fenila e ciclopropila.

[00168] Em algumas modalidades particulares adicionais,  $R^{2f}$  representa H e/ou (por exemplo, e)  $R^{2g}$  representa arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ .

[00169] Da mesma forma, alguns grupos  $R^{2j}$  particulares adicionais que podem ser mencionados incluem alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, metila e etila, tal como etila) e H. Mais grupo  $R^{2j}$  mais particulares que podem ser mencionados incluem H.

[00170] Ainda em algumas modalidades particulares adicionais,  $R^{2k}$  representa H e/ou (por exemplo, e)  $R^{2l}$  representa alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ .

[00171] Em um composto da fórmula I, cada qual de  $B^1$  a  $B^3$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{3a}$ ,  $-OR^{3b}$ ,  $-S(O)_pR^{3c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{3d})(R^{3e})$ ,  $-N(R^{3f})S(O)_rR^{3g}$ ,  $-N(R^{3h})(R^{3i})$ ,  $-C(O)OR^{3j}$ , ou  $-C(O)N(R^{3k})(R^{3l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^1$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^2$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $E^3$ .

[00172] Em algumas modalidades, cada qual de B<sup>1</sup> a B<sup>3</sup> representa independentemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>3a</sup>, -OR<sup>3b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>3c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>3d</sup>)(R<sup>3e</sup>), -N(R<sup>3f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>3g</sup>, -N(R<sup>3h</sup>)(R<sup>3i</sup>), -C(O)OR<sup>3j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>3k</sup>)(R<sup>3l</sup>).

[00173] Em algumas modalidades, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> e B<sup>3</sup> estão ausentes.

[00174] Em um composto da fórmula I, cada D<sup>1</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>4b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>4d</sup>)(R<sup>4e</sup>), -N(R<sup>4f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>4g</sup>, -N(R<sup>4h</sup>)(R<sup>4i</sup>), -C(O)OR<sup>4j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>4k</sup>)(R<sup>4l</sup>),

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>4</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>5</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>6</sup>.

[00175] Grupos D<sup>1</sup> particulares que podem ser mencionados incluem -C(O)OR<sup>4j</sup>, tal como em que R<sup>4j</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila e etila, tal como etila) ou H (por exemplo, R<sup>4j</sup> representa H).

[00176] Grupos D<sup>1</sup> particulares adicionais que podem ser mencionados incluem flúor. Assim, em algumas modalidades, qualquer D<sup>1</sup>, quando presente, é flúor.

[00177] Em um composto da fórmula I, cada D<sup>2</sup> a D<sup>4</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>4a</sup>, -OR<sup>4b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>4d</sup>)(R<sup>4e</sup>), -N(R<sup>4f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>4g</sup>, -N(R<sup>4h</sup>)(R<sup>4i</sup>), -C(O)OR<sup>4j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>4k</sup>)(R<sup>4l</sup>),

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>4</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>5</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>6</sup>.

[00178] Em algumas modalidades, cada D<sup>2</sup> a D<sup>4</sup> representa independentemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>4a</sup>, -OR<sup>4b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>4d</sup>)(R<sup>4e</sup>), -N(R<sup>4f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>4g</sup>, -N(R<sup>4h</sup>)(R<sup>4i</sup>), -C(O)OR<sup>4j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>4k</sup>)(R<sup>4l</sup>).

[00179] Em algumas modalidades, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> e D<sup>4</sup> estão ausentes.

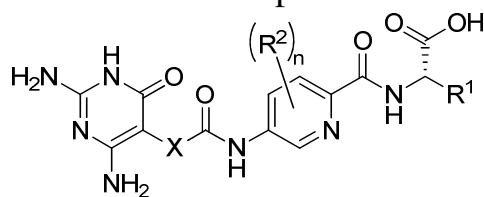
[00180] Em um composto da fórmula I, cada p, q e r representa independentemente 0, 1 ou 2. Em modalidades particulares, cada p, q e r representa 2.

[00181] Da maneira aqui descrita, compostos da invenção podem possuir um ou mais centros quirais e, como tal, podem estar presentes como enantiômeros simples ou diastereoisômeros (se apropriado), ou como misturas dos mesmos (por exemplo, misturas racêmicas).

[00182] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o átomo de carbono que carrega o grupo essencial de ácido carboxílico (isto é, o grupo de ácido carboxílico representado na fórmula I) está na configuração *R*.

[00183] Outros compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o átomo de carbono que carrega o grupo essencial de ácido carboxílico (isto é, o grupo de ácido carboxílico representado na fórmula I) está na configuração *S*.

[00184] Em uma modalidade particular na qual pode ser mencionado, o composto da fórmula I é um composto da fórmula Ia

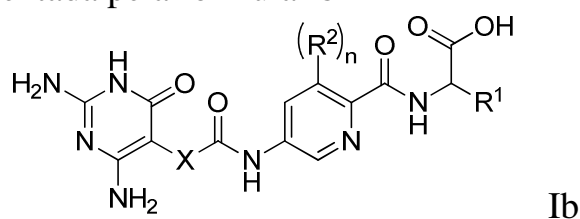


Ia

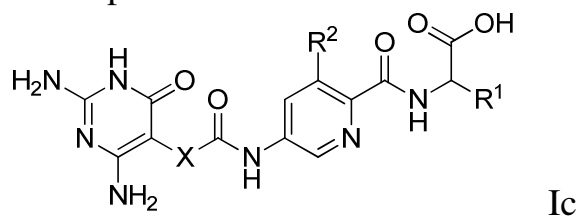
em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e n são da maneira aqui definida (isto é, para compostos da fórmula I, incluindo todas as modalidades dos mesmos).

[00185] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que a estereoquímica mostrada na fórmula Ia é relativa. Em tais instâncias (isto é, onde a estereoquímica é indicada), compostos podem ser definidos como sendo providos de maneira tal que o enantiômero exigido (ou, em casos onde estereocentros adicionais estão presentes, o diastereoisômero relevante ou mistura de diastereoisômeros) esteja presente em um excesso quando comparado às quantidades relativas de outros estereoisômeros possíveis, tal como estando presente em um excesso, tal como um excesso enantiomérico (e.e.) de pelo menos 60% (tal como pelo menos 70%, 80%, 85%, 90% ou 95%, por exemplo, pelo menos 99% ou pelo menos 99.9%).

[00186] Em algumas modalidades, quando n na fórmula I representa 1, 2 ou 3 (por exemplo, 1 ou 2), um R<sup>2</sup> é anexado na posição 3 no anel de piridina. Em algumas modalidades particulares, o composto da fórmula I é da maneira representada pela fórmula Ib

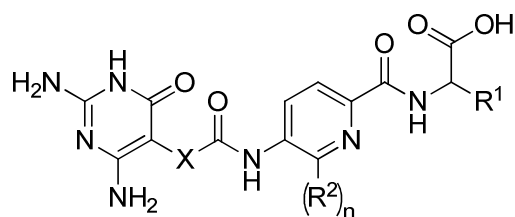


[00187] em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e X são da maneira aqui definida e n é 0 ou 1. Em algumas destas modalidades, n é 1, isto é, o composto da fórmula é da maneira representada pela fórmula Ic



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e X são da maneira aqui definida.

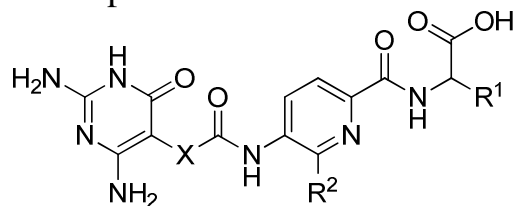
[00188] Em algumas modalidades adicionais, quando n em fórmula I representa 1, 2 ou 3 (por exemplo, 1 ou 2), um R<sup>2</sup> é anexado na posição 6 no anel de piridina. Em algumas modalidades particulares, o composto da fórmula I mais particularmente é um composto da fórmula Id



Id

em que  $R^1$ ,  $R^2$ , e  $X$  são da maneira aqui definida, e  $n$  é 0 ou 1.

Em algumas destas modalidades,  $n$  é 1, isto é, o composto da fórmula é da maneira representada pela fórmula Ie



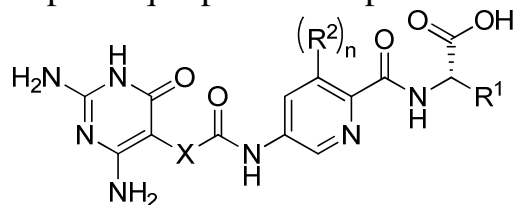
Ie

em que  $R^1$ ,  $R^2$ , e  $X$  são da maneira aqui definida.

[00189] Em algumas modalidades, quando  $n$  representa 0 ou 1, o composto da fórmula I é um composto da fórmula Ib ou Id, em particular um composto da fórmula Ib.

[00190] Em algumas modalidades adicionais, quando  $n$  representa 1, o composto da fórmula I é um composto da fórmula Ic ou Ie, em particular um composto da fórmula Ic.

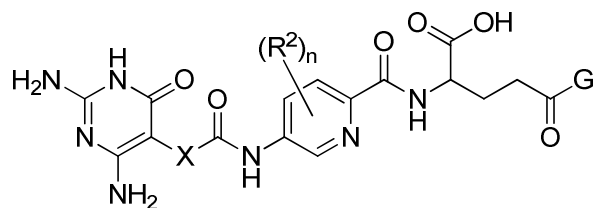
[00191] Em algumas modalidades, um composto da fórmula Ib, Ic, Id, ou Ie também é um composto da fórmula Ia. Assim, por exemplo, em algumas modalidades, o composto da fórmula Ib também é um composto da fórmula Ia, isto é, um composto que pode ser representado pela fórmula If



If

em que  $R^1$ ,  $R^2$ , e  $X$  são da maneira aqui definida e  $n$  é 0 ou 1, em particular 1.

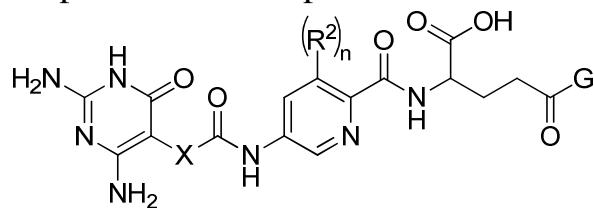
[00192] Em algumas modalidades particulares adicionais, o composto da fórmula I pode ser representado pela fórmula Ig



Ig

em que  $R^2$ , X, G e n são da maneira aqui definida.

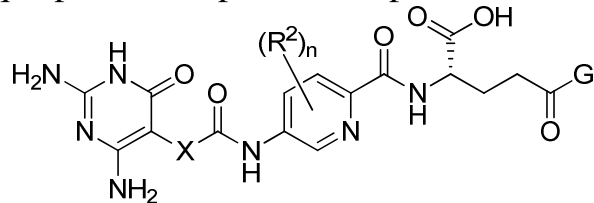
[00193] Em algumas modalidades particulares, um composto da fórmula Ig também é um composto de qualquer uma das fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, ou If. Por exemplo, em algumas modalidades, o composto pode ser representado mais particularmente pela fórmula Ih



Ih

em que  $R^2$ , X, e G são da maneira aqui definida, e n é 0 ou 1, em particular 1.

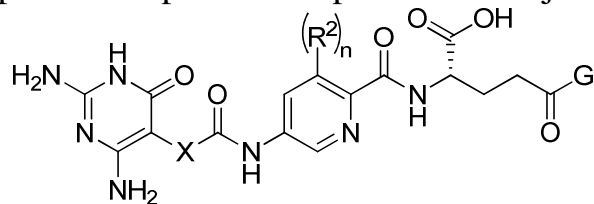
[00194] Em algumas modalidades particulares, um composto da fórmula Ig também é mais particularmente um composto da fórmula Ia, isto é, um composto que pode ser representado pela fórmula Ii



Ii

em que  $R^2$ , X, G e n são da maneira aqui definida.

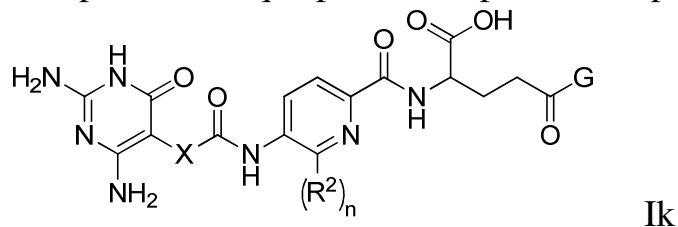
[00195] Em algumas modalidades particulares adicionais, um composto da fórmula Ii também é um composto da fórmula Ib, isto é, um composto que pode ser representado pela fórmula Ij



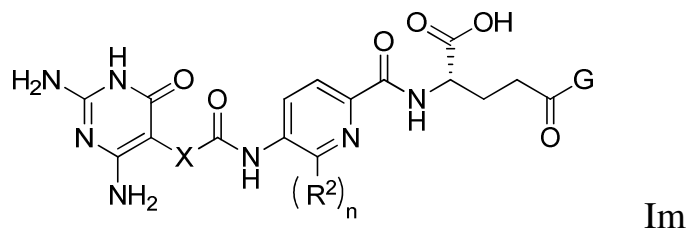
Ij

em que  $R^2$ , X, e G são da maneira aqui definida, e n é 0 ou 1, em particular 1.

[00196] Em algumas das modalidades, um composto da fórmula Id ou Ie também é um composto da fórmula Ig ou Ii. Assim, em algumas modalidades, o composto é um que pode ser representado pela fórmula Ik



em que  $R^2$ , X, e G são da maneira aqui definida, e n é 0 ou 1, em particular 1; e em algumas modalidades, o composto é um que pode ser representado pela fórmula Im



em que  $R^2$ , X, e G são da maneira aqui definida, e n é 0 ou 1, em particular 1.

[00197] Em algumas modalidades particulares de um composto da fórmula Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, ou Im, G representa OH ou um grupo de ácido mono-glutâmico. Em algumas modalidades mais particulares de um composto da fórmula Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, ou Im, G representa OH. Em algumas outras modalidades de um composto da fórmula Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, ou Im, G representa um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico, por exemplo, um grupo de ácido mono-glutâmico.

[00198] Em algumas modalidades particulares adicionais de um composto da fórmula I, por exemplo, um composto de qualquer uma das fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, ou Im, em particular qualquer uma das fórmulas Ib, Ic, If, Ih, ou Ij,  $R^2$  representa uma fração seleccionada a partir de halo e  $-R^{1a}$ ; por exemplo, flúor, cloro, e alquila  $C_{1-3}$  (tal como metila) opcionalmente substituída por um ou mais flúor; em particular halo, por exemplo, flúor.

[00199] Em algumas modalidades particulares adicionais de um composto da fórmula I, em particular um composto da fórmula Id, Ie, Ik, ou Im,  $R^2$  representa uma fração selecionada a partir de halo,  $-R^{1a}$ ,  $-OR^{1b}$  e fenila, em particular  $-R^{1a}$ ,  $-OR^{1b}$  e fenila; por exemplo,  $R^2$  representa etenila, metóxi, ciclopropilóxi, fenóxi ou fenila. Em algumas modalidades de um composto da fórmula Id, Ie, Ik, ou Im,  $R^2$  representa  $-OR^{1b}$ .

[00200] Em algumas modalidades de um composto da fórmula I

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^2$ , ou

(ii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

cada  $R^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-S(O)_pR^{1c}$ ,  $-S(O)_q(R^{1d})(R^{1e})$ ,  $-N(R^{1f})S(O)_rR^{1g}$ ,  $-N(R^{1h})(R^{1i})$ ,  $-C(O)OR^{1j}$ , ou  $-C(O)N(R^{1k})(R^{1l})$ , ou

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^5$ ;

n representa 0 a 3;

X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_2-$ ;

$R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa  $-OH$ , ou um grupo de ácido mono ou poliglutâmico;

cada qual de  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^5$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-OR^{2b}$ ,  $-S(O)_pR^{2c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{2d})(R^{2e})$ ,



$-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{2h})(\text{R}^{2i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2k})(\text{R}^{2l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{B}^1$ , ou

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{B}^2$ ;

cada  $\text{R}^{1a}$  e  $\text{R}^{2a}$  representa independentemente alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquenila  $\text{C}_{2-6}$  ou alquinila  $\text{C}_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{D}^1$ ;

cada  $\text{R}^{1b}$  a  $\text{R}^{1l}$  e  $\text{R}^{2b}$  a  $\text{R}^{2l}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquenila  $\text{C}_{2-6}$  ou alquinila  $\text{C}_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{D}^1$ , ou

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $\text{D}^2$ ;

cada qual de  $\text{B}^1$  e  $\text{B}^2$  representa independentemente halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{OR}^{3b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{3d})(\text{R}^{3e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{3g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3h})(\text{R}^{3i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3k})(\text{R}^{3l})$ ;

cada  $\text{D}^1$  representa independentemente halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{4b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{4c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{4g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4h})(\text{R}^{4i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4k})(\text{R}^{4l})$ ;

cada  $\text{D}^2$  representa independentemente halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{OR}^{4b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{4c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{4g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4h})(\text{R}^{4i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4k})(\text{R}^{4l})$ ;

cada  $\text{R}^{3a}$  e  $\text{R}^{4a}$  representa independentemente alquila  $\text{C}_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $\text{R}^{3b}$  a  $\text{R}^{3l}$ , e  $\text{R}^{4b}$  a  $\text{R}^{4l}$  representa independentemente H ou alquila  $\text{C}_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor; e

cada p, q e r representa independentemente 0, 1 ou 2.

[00201] Em algumas das modalidades anteriores, qualquer arila é fenila e qualquer heteroarila é um anel monocíclico de 5 ou 6 elementos contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos (por exemplo, N, O ou S) no anel.

[00202] Em algumas modalidades,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

cada  $R^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-S(O)_pR^{1c}$ ,  $-S(O)_q(R^{1d})(R^{1e})$ ,  $-N(R^{1f})S(O)_rR^{1g}$ ,  $-N(R^{1h})(R^{1i})$ ,  $-C(O)OR^{1j}$ , ou  $-C(O)N(R^{1k})(R^{1l})$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 a 3;

X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_2-$ ;

$R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa  $-OH$ , ou um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-OR^{2b}$ ,  $-S(O)_pR^{2c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{2d})(R^{2e})$ ,  $-N(R^{2f})S(O)_rR^{2g}$ ,  $-N(R^{2h})(R^{2i})$ ,  $-C(O)OR^{2j}$ , ou  $-C(O)N(R^{2k})(R^{2l})$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou

alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e flúor;

cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e flúor, ou

(ii) fenila; e

cada p, q e r representa independentemente 0, 1 ou 2.

[00203] Em algumas modalidades,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

cada  $R^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-R^{1a}$ , ou  $-OR^{1b}$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 a 3;

X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_2-$ ;

$R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa  $-OH$ , ou um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-OR^{2b}$ ,  $-N(R^{2f})S(O)_2R^{2g}$ , ou  $-C(O)OR^{2j}$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

cada  $R^{1a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

cada  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2f}$ ,  $R^{2g}$  e  $R^{2j}$  representa independentemente H

ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor, ou

(ii) fenila.

[00204] Em algumas modalidades adicionais,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

cada  $R^2$  representa independentemente

(i) halo,  $-R^{1a}$ , ou  $-OR^{1b}$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 a 3;

X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_{2-}$ ;

$R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa  $-OH$ , ou um grupo de ácido mono-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-N(H)S(O)_2R^{2g}$ , ou  $-C(O)OR^{2j}$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

cada  $R^{1a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

cada  $R^{1b}$ ,  $R^{2g}$  e  $R^{2j}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor, ou

(ii) fenila.

[00205] Em algumas das modalidades anteriores, n representa 0, 1 ou 2; por exemplo, 0 ou 1. Em algumas outras das modalidades anteriores, n representa 1, 2 ou 3, por exemplo, 1 ou 2, em particular 1. Em algumas das modalidades anteriores, n representa 0.

[00206] Em algumas modalidades adicionais,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

$R^2$  representa

(i) halo,  $-R^{1a}$ , ou  $-OR^{1b}$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 ou 1;

X representa  $-N(R^3)-$  ou  $-C(R^4)_{2-}$ ;

$R^3$  representa H ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$

opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-N(H)S(O)_2R^{2g}$ , ou  $-C(O)OR^{2j}$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

$R^{1a}$  representa alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

cada  $R^{1b}$ ,  $R^{2g}$  e  $R^{2j}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor, ou

(ii) fenila.

[00207] Em algumas modalidades adicionais,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

$R^2$  representa

(i) halo,  $-R^{1a}$ , ou  $-OR^{1b}$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 ou 1;

X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-N(H)S(O)_2R^{2g}$ , ou  $-C(O)OR^2$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

$R^{1a}$  representa alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

cada  $R^{1b}$ ,  $R^{2g}$  e  $R^{2j}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; ou

(ii) fenila.

[00208] Em algumas modalidades,

$R^1$  representa

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $A^1$ ,

(ii) fenila, ou

(iii)  $-(CH_2)_2C(O)-G$ ;

$R^2$  representa

(i) halo,  $-R^{1a}$ , ou  $-OR^{1b}$ , ou

(ii) fenila;

n representa 0 ou 1;

X representa  $-NH-$  ou  $-CH_2-$ ;

G representa  $-OH$ , ou um grupo de ácido mono ou poli-glutâmico;

cada  $A^1$  representa independentemente

(i)  $-N(R^{2f})S(O)_2R^{2g}$ , ou  $-C(O)OR^{2j}$ ,

(ii) fenila, ou

(iii) heteroarila;

cada  $R^{1a}$  representa independentemente

(i) alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor;

cada R<sup>1b</sup>, R<sup>1f</sup>, R<sup>1j</sup>, e R<sup>1k</sup> representa independentemente H ou

(i) alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

(ii) fenila.

[00209] Em algumas modalidades adicionais,

R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub> cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;

R<sup>2</sup> representa halo, -R<sup>1a</sup>, ou -OR<sup>1b</sup>;

n representa 0 ou 1;

X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico;

cada A<sup>1</sup> representa independentemente -C(O)OH, fenila ou heteroarila;

R<sup>1a</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

R<sup>1b</sup> representa H, alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; ou fenila.

[00210] Em algumas modalidades adicionais,

R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;

R<sup>2</sup> representa halo, -R<sup>1a</sup>, ou -OR<sup>1b</sup>;



n representa 0 ou 1;

X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico;

cada A<sup>1</sup> representa independentemente -C(O)OH, fenila ou heteroarila;

R<sup>1a</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; e

R<sup>1b</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub>, em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais flúor; ou fenila.

[00211] Em algumas modalidades adicionais,

R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;

R<sup>2</sup> representa halo;

n representa 0 ou 1;

X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico; e

cada A<sup>1</sup> representa independentemente -C(O)OH, fenila ou heteroarila.

[00212] Em algumas modalidades adicionais,

R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>1</sup>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;

R<sup>2</sup> representa halo;

n representa 0 ou 1;

X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico; e

cada  $A^1$  representa independentemente

-C(O)OH; ou

(ii) heteroarila.

[00213] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa alquila  $C_{1-6}$ , opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) -C(O)OH;  $R^2$  representa halo, por exemplo, F; n representa 0 ou 1; e X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-.

[00214] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa alquila  $C_{1-6}$ , opcionalmente substituída por -C(O)OH;  $R^2$  representa halo, por exemplo, F; n representa 0 ou 1; e X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-; por exemplo, -CH<sub>2</sub>-.

[00215] Em algumas das modalidades anteriores, n representa 1.

[00216] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa alquila  $C_{1-6}$ , opcionalmente substituída por -C(O)OH;  $R^2$  representa halo, por exemplo, F; n representa 1; e X representa -CH<sub>2</sub>-.

[00217] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;  $R^2$  representa halo; n representa 0 ou 1; X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-; e G representa -OH, ou um grupo de ácido mono-glutâmico.

[00218] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH;  $R^2$  representa halo; n representa 0 ou 1; e X representa -NH-  
ou -CH<sub>2</sub>-.

[00219] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH;  $R^2$  representa halo; n representa 0 ou 1; e X representa -CH<sub>2</sub>-.

[00220] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH;  $R^2$  representa F; n representa 0 ou 1; e X representa -NH- ou -CH<sub>2</sub>-.

[00221] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH;  $R^2$  representa F; n representa 0 ou 1; e X representa -CH<sub>2</sub>-.

[00222] Em algumas modalidades adicionais,  $R^1$  representa -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH;  $R^2$  representa F; n representa 1; e X representa -NH- ou -

CH<sub>2</sub>-.

[00223] Em algumas modalidades adicionais, R<sup>1</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH; R<sup>2</sup> representa halo, por exemplo, F; n representa 1; e X representa -CH<sub>2</sub>-.

[00224] Em algumas modalidades adicionais,

R<sup>1</sup> representa isopropila, ciclopentilmetila, cicloexila, fenila, benzila, 2-feniletila, 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propila, 2-(1H-tetrazol-5-il)etila, carboximetila, 2-carboxietila, 3-carboxipropila, e 3-((1,3-dicarboxipropil)amino)-3-oxopropila;

R<sup>2</sup> representa flúor, cloro, metila, trifluormetila, etenila, ciclopropilóxi, fenóxi, ou fenila;

n representa 0 ou 1; e

X representa NH ou CH<sub>2</sub>.

[00225] Deve-se entender que qualquer referência a um composto da fórmula I, da maneira aqui definida, também deve ser interpretado como uma referência a um composto de qualquer uma das fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, e Im, a menos que de outra forma especificada ou evidente a partir do contexto.

[00226] Embora os compostos da invenção possam possuir atividade farmacológica como tal, certos derivados farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, “protegidos”) de compostos da invenção que podem existir ou ser preparados podem não possuir tal atividade, mas podem ser administrados parenteralmente ou oralmente, posteriormente ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, contanto que tal atividade seja consideravelmente menor que aquela dos compostos ativos para os quais são metabolizados), portanto, podem ser descritos como “pró-fármacos” de compostos da invenção.

[00227] Da maneira aqui usada, referências aos pró-fármacos incluirão

compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade detectável experimentalmente, em um período predeterminado, após administração enteral ou parenteral (por exemplo, administração oral ou parenteral). Todos os pró-fármacos dos compostos da invenção são incluídos no escopo da invenção.

[00228] Além disso, certos compostos da invenção podem possuir nenhuma ou a mínima atividade farmacológica como tal, mas podem ser administrados parenteralmente ou oralmente, e posteriormente ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que possuem atividade farmacológica como tal. Tais compostos (que também incluem compostos que podem possuir alguma atividade farmacológica, mas cuja atividade é consideravelmente menor que aquela dos compostos ativos da invenção para os quais são metabolizados) também podem ser descritos como “pró-fármacos”.

[00229] A fim de evitar qualquer dúvida, compostos da invenção são, portanto, usados em decorrência de possuírem atividade farmacológica, e/ou são metabolizados no corpo após administração oral ou parenteral para formar compostos que possuem atividade farmacológica.

[00230] Pró-fármacos particulares de compostos da invenção que podem ser mencionados incluem ésteres farmacologicamente aceitáveis (isto é, compostos da invenção em que uma ou mais fração de ácido carboxílico aqui exigida é provida preferivelmente na forma de um éster farmacologicamente aceitável do mesmo). Os versados na técnica estarão cientes das frações usadas na formação de ésteres farmacologicamente aceitáveis. Tais ésteres podem incluir compostos nos quais o próton presente na fração de ácido carboxílico relevante é substituído por uma fração alquila (por exemplo, alquila C<sub>1-6</sub>) opcionalmente substituída por um ou mais grupos fenila (por exemplo, um) grupo, ou uma fração fenila. Ésteres mais particulares que podem ser mencionados incluem ésteres de metila, etila, propila, fenila e

benzila, tais como ésteres de etila.

[00231] Pró-fármacos adicionais que podem ser mencionados incluem conjugados de polímeros (formando assim conjugados fármaco-polímero), cujos conjugados podem ser formados usando polímeros bem conhecidos pelos versados na técnica, e que podem ser formados usando técnicas bem conhecidas (por exemplo, através da formação de um éster do mesmo).

[00232] Pró-fármacos mais particulares que podem ser mencionados incluem aqueles em que o pró-fármaco é um éster formado pela fração de ácido carboxílico essencial em compostos da fórmula I (incluindo todas as modalidades do mesmo), tal como o éster de etila correspondente.

[00233] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles compostos da maneira descrita nos exemplos aqui providos, e sais farmacologicamente aceitáveis e/ou pró-fármacos dos mesmos. A fim de evitar qualquer dúvida, onde tais compostos da invenção incluem compostos em uma forma de sal particular, os compostos da invenção incluem aqueles compostos na forma de não sal e na forma de qualquer sal farmacologicamente aceitável dos mesmos (os quais podem incluir a forma de sal presente em tais exemplos).

#### Usos médicos

[00234] Da maneira aqui indicada, os compostos da invenção, e portanto composições e kits compreendendo os mesmos, são usados como produtos farmacêuticos.

[00235] Assim, de acordo com um segundo aspecto da invenção, é provido um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente (isto é, um composto da maneira definida no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares dos mesmos), para uso como um produto farmacêutico (ou para uso na medicina).

[00236] A fim de evitar qualquer dúvida, referências a compostos da invenção (ou aos compostos da maneira definida no primeiro aspecto da

invenção) incluirão referências a compostos da fórmula I (incluindo todas as modalidades dos mesmos, tais como compostos da fórmula Ia) e sais farmacologicamente aceitáveis e/ou pró-fármacos dos mesmos.

[00237] Da maneira aqui descrita, compostos da invenção podem ser particularmente usados no tratamento de doenças e distúrbios onde a modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, tais como doenças e distúrbios caracterizados por proliferação celular anormal.

[00238] Assim, em um terceiro aspecto da invenção, é provido um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente, para uso no tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio onde a modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico.

[00239] Em um terceiro aspecto alternativo da invenção, é provido um método para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, compreendendo administrar a um paciente que precisa do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficiente de um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente.

[00240] Em um terceiro aspecto alternativo adicional da invenção, é provido o uso de um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio, onde a modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico.

[00241] Os versados na técnica entenderão que referências ao tratamento de uma condição particular (ou, de maneira similar, para tratar esta condição) apresentarão seus significados normais no campo da medicina. Em

particular, os termos podem se referir a atingir uma redução na gravidade e/ou frequência de ocorrência de um ou mais sintomas clínicos associados com a condição, da maneira julgada por um médico que atende um paciente que apresenta ou que é susceptível a tais sintomas.

[00242] Da maneira aqui usada, referências à profilaxia incluirão referências à profilaxia da doença ou distúrbio (e vice-versa). Como tal, referências à profilaxia também podem apresentar referências à prevenção (e prevenir), e vice versa. Em particular, tais termos podem se referir a atingir uma redução clinicamente relevante (por exemplo, pelo menos uma redução de 10%, tal como pelo menos uma redução de 20%, 30% ou 40%, por exemplo, pelo menos uma redução de 50%) na probabilidade do paciente (ou sujeito saudável) desenvolver a condição (que pode ser entendida como significando que a condição do paciente altera, de maneira tal que o paciente é diagnosticado por um médico como apresentando, por exemplo, exigindo tratamento para, a doença ou distúrbio relevante).

[00243] Em modalidades particulares, referências ao tratamento ou profilaxia podem ser substituídas por referências ao tratamento.

[00244] Da maneira aqui usada, referências a um paciente (ou aos pacientes) se referirão a um sujeito vivo que é tratado, incluindo pacientes mamíferos (por exemplo, humanos). Em modalidades particulares, referências a um paciente se referirão aos pacientes humanos. Em modalidades alternativas, referências a um paciente podem se referir a um animal, tais como animais domésticos (por exemplo, gatos, cachorros, coelhos, hamsters, porquinhos da Índia, camundongos e similares) ou rebanho (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos, galinhas, gansos, perus, veados, búfalos e similares).

[00245] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que tal tratamento será realizado em um paciente (ou sujeito) que precisa do mesmo. A necessidade de um paciente (ou sujeito) para tal

tratamento pode ser avaliada pelos versados na técnica usando técnicas de rotina.

[00246] Da maneira aqui usada, os termos doença e distúrbio (e, de maneira similar, os termos condição, enfermidade, problema médico e similares) podem ser usados indiferentemente.

[00247] Da maneira aqui usada, o termo quantidade eficiente se referirá a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico no paciente tratado. O efeito pode ser observado de uma maneira que é objetiva (isto é, medido por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o sujeito fornece uma indicação de e/ou sente um efeito). Em particular, o efeito pode ser observado (por exemplo, medido) de maneira tal que seja objetivo, usando testes apropriados da maneira conhecida pelos versados na técnica.

[00248] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica entenderão que modulação da atividade de MTHFD2 pode se referir a atingir um aumento ou diminuição na atividade *in vivo* da enzima.

[00249] Em particular, referências a modulação de MTHFD2 podem se referir à inibição da enzima, em relação ao que os versados na técnica entenderão que tal inibição pode ser identificada como sendo um grau clinicamente relevante de inibição. Por exemplo, tal inibição pode ser considerada como sendo pelo menos 10% de inibição (tal como pelo menos 20%, 30%, 40% ou, particularmente, 50% de inibição).

[00250] Em modalidades particulares, a doença ou distúrbio onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico é um distúrbio de proliferação celular.

[00251] Os versados na técnica serão capazes de identificar várias doenças e distúrbios caracterizados por proliferação anormal de célula.

[00252] Em modalidades particulares (isto é, modalidades particulares do terceiro aspecto da invenção), o distúrbio de proliferação celular é um



selecionado do grupo que consiste em: câncer; inflamação; doenças autoimunes; e doenças enxerto contra hospedeiro.

[00253] Da maneira aqui descrita, os compostos do primeiro aspecto da invenção podem encontrar utilidade particular no tratamento de inflamação e doenças autoimunes. Assim, em certas modalidades, o distúrbio de proliferação celular é inflamação e/ou uma doença autoimune.

[00254] A fim de evitar qualquer dúvida, a inflamação pode ser aguda ou crônica. Em modalidades particulares, a inflamação é crônica.

[00255] A fim de evitar qualquer dúvida, a inflamação pode ser local e/ou sistêmica. Em modalidades particulares, a inflamação é sistêmica.

[00256] Em mais modalidades particulares, a inflamação ou doença autoimune (por exemplo, a inflamação) é de (isto é, afeta):

pulmões (tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), lesão pulmonar aguda/dificuldade respiratória aguda e/ou doença pulmonar intersticial);

articulações (tal como artrite reumatoide);

sistema digestivo, por exemplo, o intestino (tal como síndrome do intestino irritável (IBS), colite ulcerativa e/ou doença de Crohn);

pele (tal como eczema e/ou psoríase); e/ou

fígado (tal como inflamação que resulta de hepatite crônica).

[00257] Em modalidades particulares, o distúrbio de proliferação celular é inflamação, uma doença autoimune ou uma doença enxerto contra hospedeiro.

[00258] Doenças autoimunes, inflamatórias e enxerto contra hospedeiro particulares que podem ser mencionadas incluem:

asma, COPD, artrite reumatoide, lúpus sistêmico eritematoso, síndrome do intestino irritável (IBS), doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose múltipla, doenças linfoproliferativas (por exemplo, aquelas causadas por Epstein Barr vírus e citomegalovírus), rejeição após transplante de órgão,

granulomatose de Wegener, psoríase, Espondilite anquilosante, doença de Behçet, Guillain Barré, dermatomiosite, miosite, polimiosite, cirrose biliar primária, síndrome anti-fosfolipídica, hepatite autoimune, cardiomiopatia autoimune, alopecia areata, aterosclerose, diabetes tipo 1, uveíte autoimune, Síndrome de Goodpasteure, doença de Graves, doença de Hashimoto, doença do tecido conectivo misto, miastenia grave, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, arterite de célula gigante, vasculite, síndrome de Churg-Strauss, síndrome pós-pólio, púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Peyronie e contratura de Dupuytren.

[00259] Doenças enxerto contra hospedeiro particulares que podem ser mencionadas incluem rejeição após transplante de órgão.

[00260] Tipos particulares de inflamação que podem ser mencionados incluem inflamação dos pulmões (tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), lesão pulmonar aguda/síndrome respiratória aguda e/ou doença pulmonar intersticial).

[00261] Em modalidades adicionais, a inflamação também pode ser inflamação sistêmica ativada por uma resposta autoimune, assim como pode ocorrer em condições tal como sepse.

[00262] Da maneira aqui também descrita, os compostos do primeiro aspecto da invenção podem encontrar utilidade particular no tratamento de cânceres. Assim, em certas modalidades, o distúrbio de proliferação celular é câncer (isto é, um câncer).

[00263] Em modalidades particulares, o câncer é um câncer tumoral sólido. Em modalidades adicionais, o câncer é um câncer de células sanguínea, tal como leucemia.

[00264] Em modalidades mais particulares, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em:

leucemia (tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mielogenosa aguda, leucemia linfocítica crônica,

leucemia mielogenosa crônica, leucemia mieloide aguda, e/ou leucemia promielocítica aguda);

linfomas (tal como linfoma de Burkitt);

carcinomas, incluindo adenocarcinomas (tal como carcinoma de pulmão, por exemplo, carcinomas de pulmão de célula grande e/ou carcinomas de pulmão de célula pequena, adenocarcinomas cervicais, adenocarcinomas colorretais, carcinomas colorretais, carcinomas de próstata, por exemplo, adenocarcinomas de próstata, carcinomas renais, por exemplo, adenocarcinomas de célula renal e/ou adenocarcinomas endometriode);

linfoblastomas;

glioblastomas (tais como glioblastoma multiforme e/ou glioblastoma maligno);

neuroblastomas;

linfomas (tal como linfoma de célula do manto); e

sarcomas (tal como osteosarcoma).

[00265] Cânceres específicos que podem ser mencionados incluem câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula grande e câncer de pulmão de célula pequena), câncer de mama, câncer renal, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer cerebral (por exemplo, glioblastoma) e leucemia. Cânceres mais particulares que podem ser mencionados incluem câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula grande e câncer de pulmão de célula pequena).

[00266] Cânceres adicionais que podem ser mencionados incluem neuroblastomas.

#### Composições farmacêuticas

[00267] Da maneira aqui descrita, compostos da invenção são usados como produtos farmacêuticos. Tais compostos podem ser administrados sozinhos ou podem ser administrados por meio de composições/formulações farmacêuticas conhecidas.

[00268] Em um quarto aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção, da maneira aqui definida, e opcionalmente um ou mais excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00269] Da maneira aqui usada, o termo excipiente farmacêuticamente aceitáveis inclui referências a veículos, adjuvantes, carreadores, diluentes, agentes de ajuste de pH e tamponantes, agentes de ajuste de tonicidade, estabilizadores, agentes de umectação e similares. Em particular, tais excipientes podem incluir adjuvantes, diluentes ou carreadores.

[00270] Em uma modalidade particular do quarto aspecto da invenção, a composição farmacêutica compreende pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00271] A fim de evitar qualquer dúvida, referências aqui aos compostos de invenção para usos particulares (e, de maneira similar, para usos e métodos de uso relacionados aos compostos da invenção) também podem se aplicar às composições farmacêuticas compreendendo compostos da invenção, da maneira aqui descrita.

[00272] Assim, em um quinto aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica da maneira definida no quarto aspecto da invenção, para uso no tratamento de um distúrbio de proliferação celular (da maneira aqui definida, com referência ao terceiro aspecto da invenção e todas as modalidades do mesmo).

[00273] Os versados na técnica entenderão que compostos da invenção podem atuar sistemicamente e/ou localmente (isto é, em um sítio particular), e podem ser, portanto, administrados dessa maneira usando técnicas adequadas conhecidas pelos versados na técnica.

[00274] Os versados na técnica entenderão que compostos e composições da maneira aqui descrita serão em geral administrados oralmente, intravenosamente, subcutaneamente, bucalmente, retalmente,

dermicamente, nasalmente, traquealmente, bronquialmente, sublingualmente, intranasalmente, topicamente, por qualquer outra via parenteral ou por meio de inalação, em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

[00275] Composições farmacêuticas da maneira aqui descrita incluirão composições na forma de comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios para administração retal, soluções ou suspensões estéreis para administração parenteral ou intramuscular, e similares. Alternativamente, particularmente onde tais compostos da invenção atuam localmente, composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração tópica.

[00276] Assim, em modalidades particulares, a formulação farmacêutica é provida em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável, incluindo comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas oralmente ou por injeção, supositórios, cremes, géis, espumas, inaladores (por exemplo, para serem aplicados intranasalmente), ou formas adequadas para administração tópica. A fim de evitar qualquer dúvida, em tais modalidades, os compostos da invenção podem estar presentes como um sólido (por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, tal como na forma de micelas.

[00277] Por exemplo, na preparação de formulações farmacêuticas para administração oral, o composto pode ser misturado com ingredientes sólidos, em pó tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina, ou um outro ingrediente adequado, bem como com agentes de desintegração e agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura pode ser então processada em grânulos ou comprimida em comprimidos.

[00278] Cápsulas de gelatina macia podem ser preparadas com cápsulas contendo um ou mais compostos ativos (por exemplo, compostos de

do primeiro e, portanto, segundo e terceiro aspectos da invenção, e opcionalmente agentes terapêuticos adicionais), junto com, por exemplo, óleo vegetal, gordura, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina macia. De maneira similar, cápsulas de gelatina dura podem conter tal(s) composto(s) em combinação com ingredientes sólidos em pó tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina.

[00279] Unidades de dosagem para administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contém o(s) composto(s) misturado(s) com uma base de gordura neutra; (ii) na forma de uma cápsula retal de gelatina que contém a substância ativa em uma mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina retal; (iii) na forma de um micro enema pronto para uso; ou (iv) na forma de uma formulação seca de micro enema para ser reconstituída em um solvente adequado imediatamente antes da administração.

[00280] Preparações líquidas para administração oral podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções ou suspensões, contendo o(s) composto(s), e o restante da formulação consistindo em açúcar ou álcoois de açúcar, e uma mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes de coloração, agentes flavorizantes, sacarina e carboximetil celulose, ou outra agente espessante. Preparações líquidas para administração oral também podem ser preparadas na forma de um pó seco a ser reconstituído com um solvente adequado antes do uso.

[00281] Soluções para administração parenteral podem ser preparadas como uma solução do(s) composto(s) em um solvente farmacologicamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizantes e/ou ingredientes de tamponamento, e são dispensadas em dose únicas na forma de ampolas ou frascos. Soluções para administração parenteral também

podem ser preparadas como uma preparação seca a ser reconstituída com um solvente adequado improvisadamente antes do uso.

[00282] Outras formulações que podem ser mencionados incluem aquelas nas quais o(s) ingrediente(s) ativo(s) é(são) encapsulado(s) na forma de uma vesícula, tal como em que a formulação compreende o(s) ingrediente(s) ativo(s) na forma de micelas, lipossomas, virossomas, niossomas, nanosferas, nanocápsulas ou polimerossomos. A formulação pode compreender alternativamente (ou adicionalmente) o(s) ingrediente(s) ativo(s) na forma de, ou liberado(s) em e/ou dentro, nanopartículas (cujas nanopartículas, durante atuação como carreadores de fármaco, podem ser compostas de materiais carreadores adequados, da maneira conhecida pelos versados na técnica).

[00283] Dependendo, por exemplo, da eficácia e características físicas do composto da invenção (isto é, ingrediente ativo), formulações farmacêuticas que podem ser mencionados incluem aquelas nas quais o ingrediente ativo está presente em uma quantidade que é pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Isto é, a razão de ingrediente ativo para os outros componentes (isto é, a adição de adjuvante, diluente e carreador) da composição farmacêutica é pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) em peso.

[00284] Os versados na técnica entenderão que compostos da invenção podem ser administrados (por exemplo, como formulações da maneira aqui descrita anteriormente) em doses variadas, com doses adequadas sendo rapidamente determinadas pelos versados na técnica. Dosagens orais, pulmonares e tópicas (e dosagens subcutâneas, embora estas dosagens possam ser relativamente menores) podem variar de entre cerca de 1 mg/kg de peso corporal por dia (mg/kg/dia) a cerca de 200 mg/kg/dia. Por exemplo, o tratamento com tais compostos pode compreender a administração de uma formulação contendo tipicamente entre cerca de 100 mg a cerca de 10.000

mg, tal como uma dose de cerca de 6.000 mg, do(s) ingrediente(s) ativo(s). Vantajosamente, o tratamento pode compreender a administração de tais compostos e composições em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

[00285] Quando aqui usado em relação a um valor específico (tal como uma quantidade), o termo “cerca de” (ou termos similares, tal como “aproximadamente”) será entendido como indicando que tais valores podem variar em até 10% (particularmente, até 5%, tal como até 1%) do valor definido. Contempla-se que, em cada exemplo, tais termos podem ser substituídos pela anotação “ $\pm 10\%$ ”, ou similar (ou indicando uma variação de uma quantidade específica, calculada com base no valor relevante). Contempla-se também que, em cada exemplo, tais termos podem ser eliminados.

[00286] A fim de evitar qualquer dúvida, os versados na técnica (por exemplo, o médico) serão capazes de determinar a dosagem atual que será mais adequada para um paciente individual, que é provável de variar com a via de administração, o tipo e a gravidade da condição que está sendo tratada, bem como a espécie, idade, peso, sexo, função renal, função hepática e resposta do paciente particular a ser tratado. Embora as dosagens anteriormente mencionadas sejam exemplares do caso médio, podem ser certamente exemplos individuais onde faixas de dosagem maiores ou menores são merecidas, e tais doses estão no escopo da invenção.

#### Combinações e kits-de-partes

[00287] Os versados na técnica entenderão que tratamento com compostos da invenção podem compreender adicionalmente (isto é, ser combinado com) tratamento(s) adicional(s) para a mesma condição. Em particular, tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com meios para o tratamento de uma doença ou distúrbio, onde a modulação da



atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, da maneira aqui descrita (tal como inflamação e/ou câncer, da maneira aqui descrita), tal como tratamento com um ou mais outro agente terapêutico que é usado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular, e/ou um ou mais método físico usado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular (tal como, particularmente no tratamento de câncer, tratamento por meio de cirurgia e/ou radioterapia), da maneira conhecida pelos versados na técnica.

[00288] Mais particularmente, compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais outros (isto é, diferentes) agentes terapêuticos (isto é, agentes que não são compostos da invenção) que são usados no tratamento de uma doença ou distúrbio onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico. Tais produtos de combinação que proveem a administração de um composto da invenção, em conjunto com um ou mais outro agente terapêutico, podem ser apresentados tanto como formulações separadas, em que pelo menos uma destas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos uma compreende o outro agente terapêutico, quanto podem ser apresentados (isto é, formulados) como uma preparação combinada (isto é, apresentada como uma formulação única, incluindo um composto da invenção, e o um ou mais outro agente terapêutico).

[00289] Em modalidades particulares, compostos da invenção podem ser usados (isto é, no tratamento de uma doença ou distúrbio onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico) como uma terapia de adjuvante, que pode se referir à sua administração seguindo (isto é, como parte do mesmo ciclo de tratamento) o tratamento, com outros meios para o tratamento da mesma doença ou distúrbio, tais como aqueles aqui descritos.

[00290] Assim, de acordo com um sexto aspecto da invenção, é

provido um produto de combinação compreendendo:

(I) um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente (isto é, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares das mesmas); e

[00291] (II) um ou mais outro agente terapêutico que é usado no tratamento de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metileno-tetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico (da maneira aqui descrita),

em que cada qual dos componentes (I) e (II) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais um excipiente farmacologicamente aceitável.

[00292] Em um sétimo aspecto da invenção, é provido um kit-de-partes compreendendo:

(a) uma formulação farmacêutica da maneira aqui definida anteriormente (isto é, no quinto aspecto da invenção); e

(b) um ou mais outro agente terapêutico que é usado no tratamento de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metileno-tetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico (da maneira aqui descrita), opcionalmente em mistura com um ou mais excipiente farmacologicamente aceitável,

cujos componentes (a) e (b) são cada qual providos em uma forma que é adequada para administração em conjunto (isto é, concomitantemente ou sequencialmente) com o outro.

[00293] Com relação aos kits-de-partes da maneira aqui descrita, “administração em conjunto com” (e de maneira similar “administrado em conjunto com”) inclui-se que as respectivas formulações são administradas, sequencialmente, separadamente ou simultaneamente, como parte de uma intervenção médica direcionada para o tratamento da condição relevante.

[00294] Assim, em relação à presente invenção, o termo

“administração em conjunto com” (e de maneira similar “administrado em conjunto com”) inclui que os dois ingredientes ativos (isto é, um composto da invenção e um agente adicional para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular, ou composições compreendendo os mesmos) são administrados (opcionalmente de maneira repetida) tanto juntos quanto suficientemente próximo em relação ao tempo para possibilitar um efeito benéfico para o paciente, isto é, melhor, durante o curso do tratamento da condição relevante, do que se cada agente for administrado (opcionalmente de maneira repetida) sozinho, na ausência do outro componente, durante o mesmo curso de tratamento. A determinação de que uma combinação provê um melhor efeito benéfico em relação a, e durante o curso de, o tratamento de uma condição particular dependerá da condição a ser tratada, mas pode ser atingida rotineiramente pelos versados na técnica.

[00295] Adicionalmente, no contexto da presente invenção, o termo “em conjunto com” inclui que uma ou outra das duas formulações pode ser administrada (opcionalmente de maneira repetida) antes, após e/ou ao mesmo tempo, que a administração do outro componente. Quando usados neste contexto, os termos “administrado simultaneamente” e “administrado ao mesmo tempo que” inclui exemplos onde as doses individuais do composto da invenção, e o composto adicional para o tratamento de câncer, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são administrados em 48 horas (por exemplo, em 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos ou 10 minutos) de cada um.

[00296] A fim de evitar qualquer dúvida, referências aos produtos de combinação incluem referências aos produtos contendo cada um dos agentes indicados em um único produto (por exemplo, em uma formulação única, tal como uma cápsula ou comprimido único).

[00297] Em certos exemplos (por exemplo, onde dois agentes terapêuticos estão presentes no produto), os produtos de combinação também

podem incluir produtos conjugados, em que dois agentes terapêuticos são unidos por meio de uma ligação covalente (cuja ligação pode ser clivada em uso, isto é, *in vivo*, para liberar os dois agentes separados).

[00298] Da maneira aqui usada, referências a outros agentes terapêuticos que são “usados” de uma certa maneira (por exemplo, no tratamento de uma certa doença ou distúrbio) se referirão aos agentes que são conhecidos por serem adequados para uso desta maneira (por exemplo, agentes comumente usados para este propósito). Tais referências, portanto, podem ser substituídas por referências aos agentes “adequados para” o propósito relevante.

[00299] Outros agentes terapêuticos usados no tratamento de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico (da maneira aqui descrita, tais como aqueles conhecidos para uso no tratamento de câncer ou inflamação, da maneira aqui descrita), serão bem conhecidos pelos versados na técnica.

#### Preparação de compostos/composições

[00300] Composições/formulações farmacêuticas, produtos de combinação e kits da maneira aqui descrita podem ser preparados de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

[00301] Assim, em um aspecto adicional da invenção é provido um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, da maneira aqui definida anteriormente, cujo processo compreende colocar em associação um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente, com um ou mais excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00302] Em aspectos adicionais da invenção, é provido um processo para a preparação de um produto de combinação ou kit-de-partes da maneira aqui definida anteriormente, cujo processo compreende colocar em associação um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente, com o

outro agente terapêutico, que é usado no tratamento da doença ou distúrbio relevante, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

[00303] Da maneira aqui usada, referências a colocar em associação significarão que os dois componentes se tornarão adequados para administração em conjunto um com o outro.

[00304] Assim, em relação ao processo para a preparação de um kit-de-partes da maneira aqui definida anteriormente, colocando os dois componentes um “em associação com” o outro, inclui-se que os dois componentes do kit-de-partes podem ser:

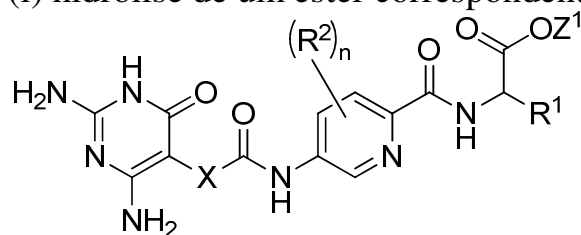
(i) providos como formulações separadas (isto é, independentemente uma da outra), que são colocadas subsequentemente juntas para uso em conjunto uma com a outra na terapia de combinação; ou

(ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de uma “embalagem de combinação” para uso em conjunto um com o outro na terapia de combinação.

[00305] Compostos da invenção, da maneira aqui descrita, podem ser preparados de acordo com em técnicas que são bem conhecidas pelos versados na técnica, tais como aquelas descritas nos exemplos providos a seguir.

[00306] De acordo com um oitavo aspecto da invenção, é provido um processo para a preparação de um composto da invenção, da maneira aqui definida anteriormente, compreendendo a etapa de:

(i) hidrólise de um éster correspondente da fórmula II



II

em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira definida para compostos da fórmula I aqui anteriormente (incluindo todas as modalidades dos mesmos) e  $Z^1$  representa

(a) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais fenila (por exemplo, metila, etila ou benzila, tal como etila), ou

(b) fenila,

em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso;

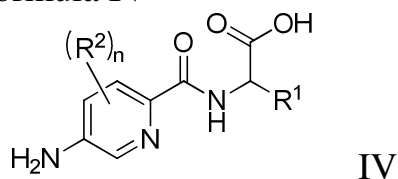
(ii) para compostos compreendendo uma ou mais frações de ácido carboxílico adicionais (isto é, além da fração de ácido carboxílico essencial, tal como constituindo parte de um grupo R<sup>2</sup> ou, em particular, um R<sup>1</sup>, da maneira aqui descrita), hidrólise de um composto da fórmula I ou um composto da fórmula II, em que a uma ou mais frações adicionais de ácido carboxílico estão em vez disso presentes como um grupo da fórmula -C(O)OZ<sup>2</sup> (que pode ser referido aqui como compostos da fórmula III), em que cada Z<sup>2</sup> representa independentemente

(a) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais fenila (por exemplo, metila, etila ou benzila, tal como etila), ou

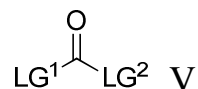
(b) fenila,

em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso;

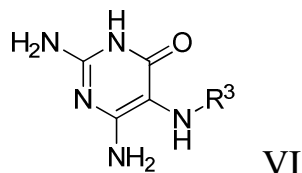
(iii) para compostos em que X representa -NH-, reação de um composto da fórmula IV



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo (por exemplo, em que quaisquer grupos de ácido carboxílico presentes nos compostos exigidos da invenção estão presentes na forma de um éster correspondente, tal como em compostos da fórmula II e III), em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e n são da maneira definida para compostos da fórmula I aqui anteriormente, com um composto da fórmula V

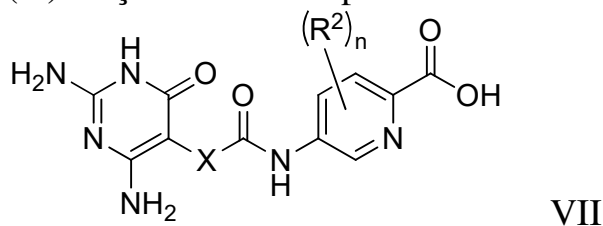


em que  $\text{LG}^1$  e  $\text{LG}^2$  representam cada qual grupos abandonadores adequados (tal como em que o composto da fórmula V representa 4-nitrofenil cloroformato) e um composto da fórmula VI

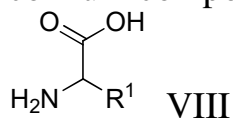


em que  $\text{R}^3$  é da maneira aqui definida, ou um sal adequado do mesmo (por exemplo, um sal de sulfato) em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de um solvente adequado (por exemplo, THF), e opcionalmente uma base adequada (por exemplo, uma base de amina, tal como uma  $\text{Et}_3\text{N}$ );

(iv) reação de um composto da fórmula VII



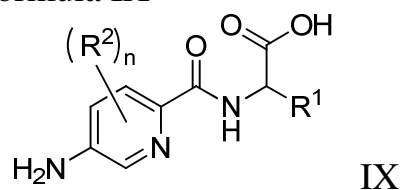
[00307] ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $\text{R}^2$  e  $n$  são da maneira definida para compostos da fórmula I aqui anteriormente, com um composto da fórmula VIII



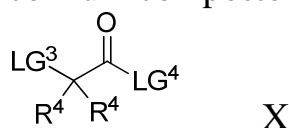
em que  $\text{R}^1$  é da maneira definida para compostos da fórmula I aqui anteriormente, em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como em condições de reação de acoplamento de peptídeo adequadas, as quais podem incluir reação na presença de um reagente de acoplamento adequado (por exemplo, EDCI HCl) e uma base adequada (por exemplo, uma base de amina adequada, tal como  $\text{Et}_3\text{N}$ ), e na presença de um solvente adequado (por exemplo, DMSO); ou

(v) para compostos em que X representa  $-\text{CH}_2-$ , reação de um

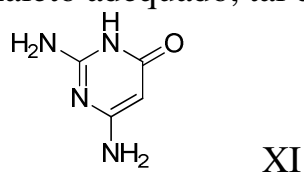
composto da fórmula IX



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira definida para compostos da fórmula I aqui anteriormente, com um composto de da fórmula X



em que cada  $R^4$  é da maneira aqui definida e cada qual de  $LG^3$  e  $LG^4$  representa independentemente um grupo abandonador adequado (por exemplo, um haleto adequado, tal como Cl) e um composto da fórmula XI



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de uma base adequada (por exemplo, uma base amina adequada, tal como  $Et_3N$ ) e um solvente adequado (por exemplo, DCM).

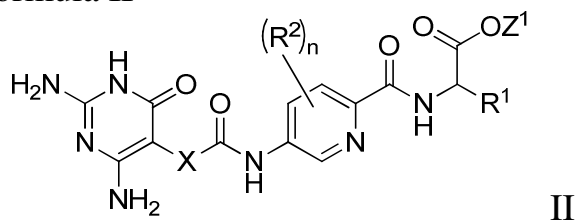
[00308] Compostos das fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X e XI são cada qual disponíveis comercialmente, são conhecidos na literatura, ou podem ser obtido tanto por analogia com os processos aqui descritos, quanto por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrões, a partir dos materiais de partida disponíveis usando reagentes apropriados e condições de reação. Compostos da fórmula II podem ser obtidos tanto por analogia com os processos aqui descritos, quanto por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrões, a partir dos materiais de partida disponíveis usando reagentes apropriados e condições de reação. Em relação a isso, os versados na técnica podem se referir, *inter alia*, à “*Comprehensive Organic Synthesis*” por B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon



Press, 1991. Referências adicionais que podem ser empregadas incluem “*Heterocyclic Chemistry*” por J. A. Joule, K. Mills e G. F. Smith, 3ª edição, publicado por Chapman & Hall, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*” por A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 e “*Science of Synthesis*”, Volumes 9-17 (*Heteroarenes and Related Ring Systems*), Georg Thieme Verlag, 2006.

[00309] Certos compostos que são intermediários na síntese dos compostos da invenção também podem ser inéditos, tais como compostos da fórmula II da maneira aqui descrita.

[00310] Assim, em um nono aspecto da invenção, é provido um composto da fórmula II



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira aqui definida e  $Z^1$  representa

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

(b) fenila.

[00311] Em algumas modalidades,  $Z^1$  representa alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por uma ou mais fenila; por exemplo,  $Z^1$  representa alquila  $C_{1-6}$ . Em algumas modalidades,  $Z^1$  representa uma fração selecionada a partir de alquila  $C_{1-6}$  substituída por fenila, e fenila. Em algumas modalidades,  $Z^1$  representa fenila. Em algumas destas modalidades, qualquer alquila  $C_{1-6}$  é selecionada mais particularmente a partir de alquila  $C_{1-3}$ , por exemplo, metila ou etila. Em algumas modalidades, assim,  $Z^1$  representa alquila  $C_{1-3}$ , em particular metila ou etila.

[00312] Compostos particulares da fórmula II que podem ser mencionados incluem aqueles descritos nos exemplos aqui providos. A fim de

evitar qualquer dúvida, onde tais compostos incluem compostos em uma forma de sal particular, os compostos particulares da fórmula II incluem aqueles compostos na forma não sal e na forma de qualquer sal (por exemplo, sal farmacologicamente aceitável) dos mesmos (que podem incluir a forma de sal presente em tais exemplos).

[00313] Os versados na técnica entenderão que os substituintes da maneira aqui definida, e substituintes dos mesmos, podem ser modificados uma ou mais vezes, após ou durante os processos descritos anteriormente para a preparação de compostos da invenção, por meio de métodos que são bem conhecidos pelos versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações, alquilações, desalquilações, acilações, hidrólise, esterificações, eterificações, halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados em um tal grupo diferente, ou nos grupos definidos na fórmula I, em qualquer momento durante a sequência de reação. Os versados na técnica também podem se referir a “*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*” por A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn e C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou “*Comprehensive Organic Transformations*” by R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

[00314] Compostos da invenção podem ser isolados de suas misturas de reação e, se necessário, purificados usando técnicas convencionais da maneira conhecida pelos versados na técnica. Assim, processos para a preparação de compostos da invenção, da maneira aqui descrita, podem incluir como uma etapa final, isolamento e opcionalmente purificação do composto da invenção.

[00315] Será entendido pelos versados na técnica que, nos processos descritos anteriormente e daqui por diante, os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos protetores. A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou após uma

reação nos esquemas mencionados anteriormente.

[00316] Os grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas pelos versados na técnica, e da maneira aqui descrita posteriormente. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos aqui descritos podem ser convertidos quimicamente em compostos não protegidos, usando técnicas de desproteção padrão. O tipo de química envolvida ditará a necessidade e tipo de grupos protetores, bem como a sequência para realizar a síntese. O uso de grupos protetores é completamente descrito em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), cujos conteúdos são aqui incorporados pela referência.

[00317] Sem ficar preso à teoria, acredita-se que inibir a atividade enzimática de MTHFD2 em linfócitos humanos resulta na morte seletiva de linfócitos ativados, embora os linfócitos em repouso não sejam afetados pelo tratamento.

[00318] Em particular, os achados aqui apresentados sugerem que inibidores de MTHFD2 apresentam o potencial para serem eficientes contra uma variedade de formas de cânceres, com efeitos tóxicos gerais mínimos em virtude da super expressão seletiva de MTHFD2 em cânceres, versus tecido saudável. A inibição de MTHFD2 também pode ser uma terapia adjuvante adequada a ser usada em conjunto com radioterapias, ou outras abordagens quimioterapêuticas.

[00319] Compostos da invenção podem apresentar a vantagem de que podem ser mais eficientes que, ser menos tóxicos que, ter ação mais longa que, ser mais potentes que, produzir menos efeitos colaterais que, ser mais facilmente absorvidos que, e/ou apresentar um melhor perfil farmacocinético (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou menor liberação) do que, e/ou apresentar outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas usadas em relação aos compostos conhecidos na técnica prévia,

seja para uso nas indicações declaradas anteriormente ou de outra forma. Em particular, compostos da invenção podem apresentar a vantagem de que são mais eficientes e/ou exibem propriedades vantajosas *in vivo*.

### **Exemplos**

[00320] A presente invenção será descrita adicionalmente pela referência aos exemplos a seguir, que não são pretendidos para limitar o escopo da invenção de maneira alguma.

[00321] No evento que existe uma discrepância entre nomenclatura e quaisquer compostos representados graficamente, então é este último que preside (a menos que contradito por quaisquer detalhes experimentais que podem ser fornecidos, ou a menos que esteja claro no contexto).

### Abreviações

[00322] As seguintes abreviações podem ser aqui usadas:

ACN	acetonitrila
aq	aquoso
B(OMe) <sub>3</sub>	trimetilborato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Boc	terc-butoxicarbonil
salmoura	solução aquosa saturada de NaCl
CAN	nitrate de amônio cérico
CDCl <sub>3</sub>	clorofórmio deuterado
CHCl <sub>3</sub>	clorofórmio
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de césio
CuCl	cloreto de cobre (I)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIAD	di-isopropil azodicarboxilato
DIEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPBS	salina tamponada com fosfato de Dulbecco
EC <sub>50</sub>	eficiência de 50% do rendimento da concentração
EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
EtOAc	etil acetato
EtOH	etanol
FBS	soro bovino fetal
h	hora
HCl	cloridrato
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio 3-óxido hexafluorfosfato
HOBt	1-hydroxibenzotriazol
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
Base de Hünigs	N, N-di-isopropyletilamina
IC <sub>50</sub>	inibição de 50% no rendimento da concentração
iPrOH	propan-2-ol
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potássio anidro
KOH	hidróxido de potássio
LAH	hidreto de lítio e alumínio
LCMS	cromatografia líquida com espectroscopia de massa com eletroaspersão
LDS	dodecil sulfato de lítio
MeCN	acetonitrila
MeI	iodometano
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnésio anidro

min	minutos
NAD(P)	adenina nicotinamida dinucleotídeo (fosfato)
NaHCO <sub>3</sub>	bicrabinato de sódio
NaI	iodeto de sódio
NaOMe	metóxido de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sódio
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuLi	n-butil lítio
n-BuOH	butan-1-ol
NCS	N-clorossuccinimida
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amônio
NMP	N-metilpirrolidina
RMN	ressonância magnética nuclear
PBS	salina tamponada com fosfato
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paládio(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)
Pd-C	paládio em carbono
POCl <sub>3</sub>	oxicloreto de fósforo
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfino
PPh <sub>3</sub> O	óxido de trifenilfosfino
P/S	penicilina/estreptomicina
rac	racêmico
RBF	frasco com fundo redondo
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
rt	temperatura ambiente
RuPhos	2-dicicloexilfosfino-2',6'-di-isopropoxibifenil
sat	saturado
SDS	dodecil sulfato de sódio

SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	cloreto de estanho di-hidratado
SPhos	2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurânio hexafluorofosfato
TC	cultura de tecido
tBuOK	terc-butóxido de potássio
tBuONa	terc-butóxido de sódio
TGS	Tris-glicina-SDS
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetraidrofurano
TMS-N <sub>3</sub>	trimetilsilil azida
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila

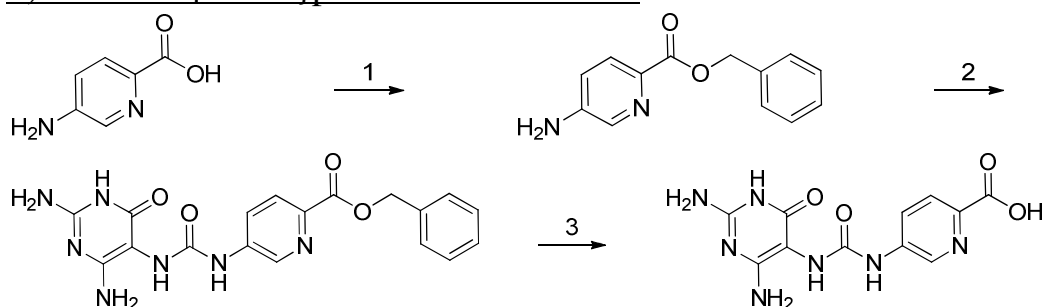
### Procedimentos Experimentais

[00323] Os materiais de partida e intermediários usados na síntese de compostos aqui descritos são comercialmente disponíveis, por exemplo, da Sigma-Aldrich, Fine Chemicals, Combi-Blocks e outros fornecedores, ou podem ser preparados pelos métodos aqui descritos ou por métodos conhecidos na técnica.

[00324] Todos os reagentes e solventes comerciais foram usados sem purificação adicional. A cromatografia de camada fina analítica foi realizada em placas de sílica gel 60 F-254 (Merck) e visualizada em uma lâmpada UV. Cromatografia em coluna rápida foi realizada em um sistema Biotage SP4MPLC ou ISCO Combiflash, usando sílica gel da Merck 60 Å (malha 40–63 mm). Os espectros <sup>1</sup>H RMN foram registrados em um Bruker DRX-400. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados no pico do solvente residual. HPLC-MS analítica foi realizada em um espectrômetro de massa Agilent MSD conectado a um sistema Agilent 1100 com: pH ácido no método, coluna ACE 3 C8 (50 mm × 3,0 mm), H<sub>2</sub>O

(+0,1% de TFA), e MeCN foram usados como fases móveis em uma vazão de 1 mL/min, com um tempo de gradiente de 3,0 minutos; ou pH básico no método, coluna XTerraMSC18 (50 mm × 3,0 mm), H<sub>2</sub>O (contendo NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM; pH = 10), e MeCN foram usados como fases móveis em uma vazão de 1 mL/min, com um tempo de gradiente de 3,0 minutos. HPLC preparativa foi realizada em um sistema HPLC Gilson. pH básico: coluna Xbridge Prep C18, 5 μM CBD (30 mm × 75 mm), H<sub>2</sub>O (contendo NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 50 mM; pH = 10), e MeCN foram usados como fases móveis em uma vazão de 45 mL/min, com um tempo de gradiente de 9 minutos. pH ácido: coluna ACE 5 C8 (150 mm × 30 mm), H<sub>2</sub>O (contendo TFA 0,1%), e MeCN foram usados como fases móveis em uma vazão de 45 mL/min, com um tempo de gradiente de 9 min. Para HPLC-MS, a detecção foi realizada por UV usando a faixa 180–305 nM e MS (ESI+). Para HPLC preparativa, a detecção foi realizada por UV em 254 ou 214 nM. Onde aplicável, os nomes dos compostos indicados em relação aos seguintes intermediários e exemplos foram gerados usando a função de nomeação de estrutura de MarvinSketch (ChemAxon).

Intermediário 1: ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico



1) Brometo de benzila, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; 2) Et<sub>3</sub>N, 4-nitrofenil cloroformato, THF, rt; 3) NaOH 1M, rt.

[00325] Etapa 1: Benzil 5-aminopiridina-2-carboxilato. A uma solução agitada de ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (1,0 g, 7,24 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,0 g, 36,2 mmol) seguido por brometo de benzila (0,947 mL, 7,96 mmol). A mistura de reação foi agitada em rt por 2 horas e a seguir vertida em água (300 mL), extraída com EtOAc (3x50 mL),



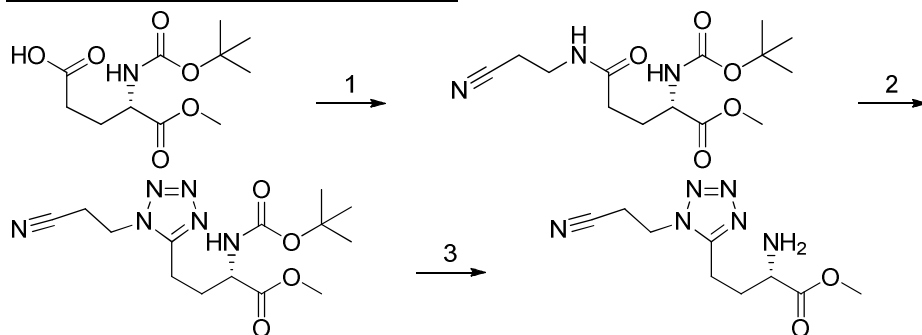
lavada com salmoura (50 mL), seca com sulfato de magnésio. O solvente orgânico foi removido em pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em sílica gel (EtOAc/iHex) para gerar benzil 5-aminopiridina-2-carboxilato como sólido (830 mg, 50%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  229;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,97 (dd,  $J=2,5$ , 0,6 Hz, 1 H), 7,78 (dd,  $J=8,5$ , 0,6 Hz, 1 H), 7,23 - 7,59 (m, 5 H), 6,92 (dd,  $J=8,7$ , 2,7 Hz, 1 H), 6,22 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H).

[00326] Etapa 2: benzil 5- $\{[(2,4\text{-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}]amino\}$ piridina-2-carboxilato. Benzil 5-aminopiridina-2-carboxilato (800 mg, 3,47 mmol) e  $Et_3N$  (0,483 ml, 3,47 mmol), em THF seco (5 mL) foi lentamente adicionado a uma solução agitada de 4-nitrofenil cloroformato (699 mg, 3,47 mmol), em THF seco (5 mL). A reação foi agitada por 30 minutos em rt. A lama branca clara gerada foi adicionada a 2,5,6-triamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona; ácido sulfúrico (830 mg, 3,47 mmol) em NaOH 1M (3 equiv. vs o sulfato). A reação foi agitada por 1 hora e benzil 5- $\{[(2,4\text{-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}]amino\}$ piridina-2-carboxilato foi coletado por filtração, lavado com água (20 mL), ACN (10 mL) e seco para obter sólido marrom claro (936 mg, 65%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  396;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,00 (br, s., 1 H), 9,24 (br, s., 1 H), 8,68 (br, s., 1 H), 8,13 (d,  $J=7,9$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 5 H), 6,88 (br, s., 1 H), 6,18 (br, s., 2 H), 5,95 (br, s., 2 H), 5,33 (s, 2 H).

[00327] Etapa 3: ácido 5- $\{[(2,4\text{-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}]amino\}$ piridina-2-carboxílico. O benzil 5- $\{[(2,4\text{-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}]amino\}$ piridina-2-carboxilato (934 mg, 2,36 mmol) NaOH 1M (20 mL) foi adicionado, seguido por agitação em rt por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e HCl 2M foi adicionado para obter um pH em 3-4. O produto precipitado foi lavado com água (100 mL) e EtOH (20 mL) para gerar o composto título como um sólido marrom claro (650 mg, 91%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  306;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

ppm 12,79 (br, s., 1 H), 9,99 (br, s., 1 H), 9,22 (br, s., 1 H), 8,70 (br, s., 1 H), 8,08 (d,  $J=6,0$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 6,88 (br, s., 1 H), 6,20 (br, s., 2 H), 5,94 (br, s., 2 H).

Intermediário 2: cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato



1) 3-Aminopropanonitrila, EDCI, DMAP, DCM, rt; 2) DIAD, PPh<sub>3</sub>, TMS-N<sub>3</sub>, ACN, 0 °C→rt; 3) HCl 4M em dioxano, EtOAc, rt.

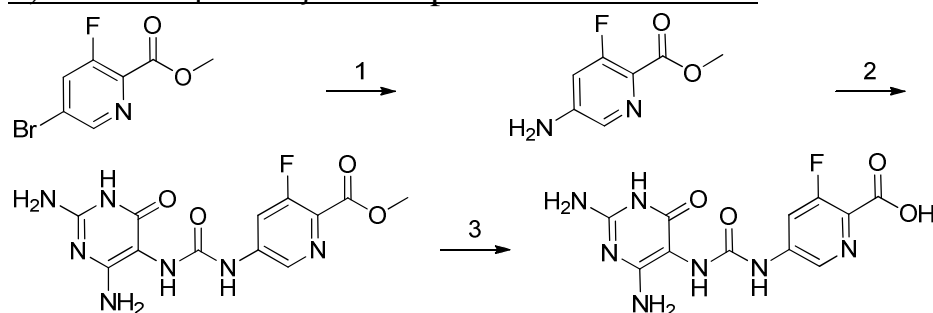
[00328] Etapa 1: metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[(2-cianoetil)carbamoil]butanoato. Ácido (4S)-4-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-5-metóxi-5-oxopentanóico (700 mg, 2,52 mmol) foi dissolvido em DCM. 3-Aminopropanonitrila (228 µL, 3,03 mmol), DMAP (1,23 g, 10,1 mmol) e EDCI (581 mg, 3,03 mmol) foi a seguir adicionado e agitado em rt por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e lavada com HCl 1M (50 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[(2-cianoetil)carbamoil]butanoato (762 mg, 91%). LCMS [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  314; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,86 (br, s., 1 H), 5,32 (d,  $J=7,3$  Hz, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 2,65 (t,  $J=6,5$  Hz, 2 H), 2,29 - 2,36 (m, 2 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 1,84 - 1,97 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

[00329] Etapa 2: metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato. Metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[(2-cianoetil)carbamoil]butanoato (762 mg, 2,43 mmol) e PPh<sub>3</sub> (1,27 g, 4,86 mmol) foram dissolvidos em ACN seco (15 mL) e resfriados a 0 °C. DIAD (956 µL, 4,86 mmol) seguido por TMS-N<sub>3</sub> (646 µL,

4,86 mmol) foram adicionados gota a gota. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada em rt por 18 horas. CAN 0,1M (3 ml) foi adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi então vertida em NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL) e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/iHex) para gerar metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato em mistura com PPh<sub>3</sub>O (665 mg, 81%, 1,46 g incl PPh<sub>3</sub>O). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 339; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,52 - 7,68 (m, 21 H, PPh<sub>3</sub>O), 4,61 - 4,76 (m, 2 H), 4,24 (dd, *J*=9,2, 4,7 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,13 - 3,20 (m, 2 H), 3,06 (t, *J*=7,7 Hz, 2 H), 2,33 - 2,47 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

[00330] Etapa 3: cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato. Metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato contendo PPh<sub>3</sub>O (1,17 g, 1,72 mmol) foi dissolvido em EtOAc (10 mL) antes de adicionar HCl 4M em dioxano (6,5 mL) e agitado em rt por 20 minutos. O produto precipitou na parede de RBF a partir da solução clara, e o precipitado branco foi lavado com EtOAc para render o composto título puro (380 mg, 80%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 239; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (br, s., 3 H), 4,62 - 4,72 (m, 10 H), 4,21 (t, *J*=6,6 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,19 - 3,24 (m, 2 H), 3,05 - 3,19 (m, 2 H), 2,24 - 2,42 (m, 2 H).

Intermediário 3: Ácido 5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]-3-fluorpiridina-2-carboxílico



1) (i) Terc-butil carbamato, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, XPhos, dioxano, 90 °C; (ii) TFA, DCM, rt; 2) (i) 4-nitrofenil cloroformato, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; (ii) 2,4,5-triamino-1H-pirimidin-6-ona, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaOH 1M, rt; 3) NaOH 1M.

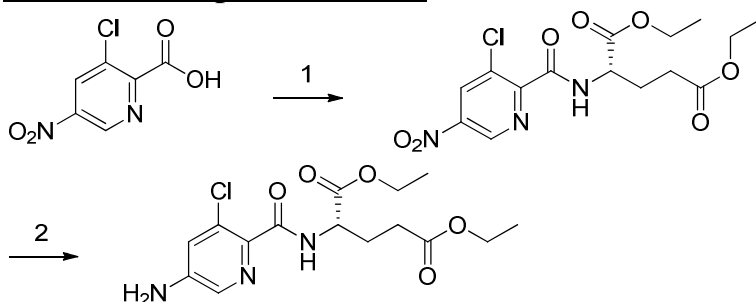
[00331] Etapa 1: Metil 5-amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato. Dioxano seco (5 mL) foi adicionado a uma mistura agitada de metil 5-bromo-3-fluorpiridina-2-carboxilato (600 mg, 2,56 mmol), terc-butil carbamato (360 mg, 3,08 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 g, 3,08 mmol) e N<sub>2</sub> foi borbulhado através dos mesmos. Uma mistura de Pd(OAc)<sub>2</sub> (28,7 mg, 0,13 mmol) e XPhos (119 mg, 0,26 mmol) foi adicionada à mistura de reação. N<sub>2</sub> foi liberado através da mistura de reação antes do tubo ser selado e colocado em um bloco pré-aquecido (90 °C). A reação foi agitada em 90 °C por 20 horas. Água (40 mL) foi então adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (40 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para gerar metil 5-[[terc-butoxi]carbonil]amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato (583 mg, 80%). O produto bruto foi então dissolvido em DCM (7 mL) e TFA (3 mL) foi adicionado. A reação foi agitada em rt por 2 horas, seguido por remoção de solvente em pressão reduzida. DCM (30 mL) foi adicionado ao produto bruto e extraído com água (3 x 30 mL). A fase aquosa foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> saturado e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para fornecer metil 5-amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato como um sólido branco (370 mg, 98%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> m/z 171.

[00332] Etapa 2: metil 5-[[2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il]carbamoil]amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato. Uma solução de metil 5-amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato (370 mg, 2,11 mmol) e Et<sub>3</sub>N (295 µL, 2,11 mmol), em THF seco (4 mL), foi lentamente adicionada a uma solução agitada de 4-nitrofenil cloroformato (425 mg, 2,11 mmol), em THF seco (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 30 min. A lama branca clara foi então adicionada lentamente ao 2,5,6-triamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona; ácido sulfúrico (505 mg, 2,11 mmol) em NaOH 1M (3 equiv. vs o sulfato). A reação foi agitada em rt por 1 hora e o produto foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água (200 mL), ACN (20 mL) e água (100 mL), e metil 5-[[2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il]carbamoil]

amino}-3-fluorpiridina-2-carboxilato foi seco em um forno a vácuo para gerar o composto título como sólido (165 mg, 18%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 338.

[00333] Etapa 3: ácido 5-{[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridina-2-carboxílico. Ao metil 5-{[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridina-2-carboxilato (165 mg, 0,49 mmol) foi adicionado NaOH 1M (1,47 mL), e a mistura de reação foi agitada em rt por 15 min antes de HCl 2M ser adicionado para obter um pH de 8. O subproduto precipitado foi filtrado e lavado com água (0,5 mL). Mais HCl 2M foi adicionado ao filtrado para obter um pH de 4, e o produto precipitado foi lavado com água (1 mL) e seco para obter o composto título (45 mg, 24%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 324; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,04 (br, s., 1 H), 10,16 (br, s., 1 H), 9,57 (br, s., 1 H), 8,45 (br, s., 1 H), 8,05 (d, *J*=13,0 Hz, 1 H), 7,02 (br, s., 1 H), 6,31 (br, s., 2 H), 6,08 (br, s., 2 H).

Intermediário 4: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-cloropiridin-2-il)formamido]pentanodioato



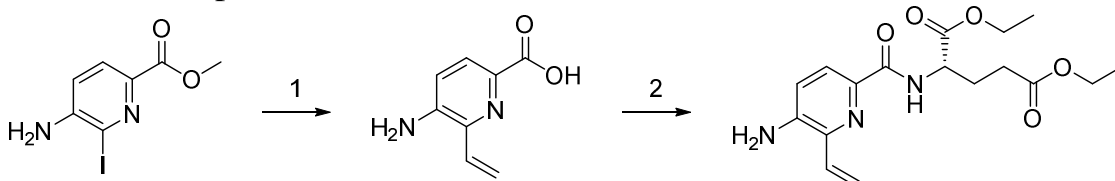
1) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; 2) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH, 90 °C.

[00334] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-[(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato. ácido 3-cloro-5-nitropiridina-2-carboxílico (80 mg, 0,40 mmol), Et<sub>3</sub>N (88 mg, 0,87 mmol) e TBTU (191 mg, 0,59 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (96 mg, 0,47 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas

com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporaram para oferecer o produto bruto que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 147 mg (94%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  388.

[00335] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-cloropiridin-2-il)formamido]pentanodioato. A uma solução de 1,5-dietil (2S)-2-[(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (147 mg, 0,38 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (507 mg, 2,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 1 hora. Após finalização, a mistura foi resfriada em rt e os voláteis foram removidos. O resíduo foi a seguir diluído com água (10 mL) e DCM (20 mL).  $\text{NaHCO}_3$  saturado foi adicionado até a solução se tornar básica (pH 8-9). O precipitado foi filtrado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada em pressão reduzida para prover produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para oferecer o intermediário título como um sólido branco. Rendimento 109 mg (81%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  358.

Intermediário 5: 1,5-Dietil (2S)-2-[(5-amino-6-etenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato



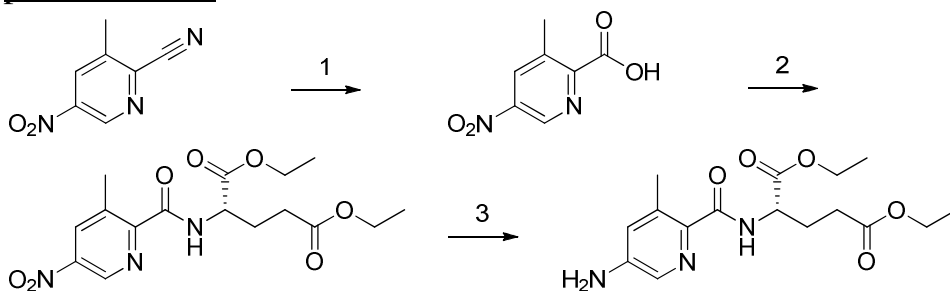
1) (i) Ácido etenilborônico,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dioxano:água, 90 °C; (ii) 1N NaOH; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt.

[00336] Etapa 1: Ácido 5-amino-6-etenilpiridina-2-carboxílico. A uma solução de metil 5-amino-6-iodopiridina-2-carboxilato (125 mg, 0,45 mmol) e ácido etenilborônico (48 mg, 0,67 mmol), em dioxano:água (2:1 mL), foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (134 mg, 1,4 mmol). A mistura foi purgada com  $\text{N}_2$  por 15 minutos, após o que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (52 mg, 0,05 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em 90 °C por 4 horas. A reação foi monitorada por LCMS

e após o consumo completo de iodeto de arila, o aquecimento foi finalizado e a mistura de reação foi resfriada em rt. No mesmo frasco de reação NaOH 1N (1,34 mL, 1,4 mmol) foi adicionado e a agitação continuou em rt por mais uma hora. A mistura foi a seguir diluída com água e EtOAc (10 mL). A camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi concentrada para oferecer o sal de sódio do ácido 5-amino-6-etenilpiridina-2-carboxílico, que foi usado na etapa a seguir sem purificação adicional. Rendimento: 60 mg (81%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  165.

[00337] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-etenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 5-amino-6-etenilpiridina-2-carboxílico (60 mg, 0,36 mmol), Et<sub>3</sub>N (111 mg, 1,1 mmol) e TBTU (180 mg, 0,55 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (82 mg, 0,40 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3x20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso, salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporou para oferecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para fornecer o composto puro. Rendimento 103 mg (81%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  350.

Intermediário 6: 1,5-Dietil (2S)-2-[(5-amino-3-metilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato



1) (i) EtOH, cat. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 160 °C, micro-ondas; (ii) NaOH 1N, rt; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; 3) SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, 90 °C.

[00338] Etapa 1: Ácido 3-metil-5-nitropiridina-2-carboxílico. Em um frasco de micro-ondas de 20 mL, 3-metil-5-nitropiridina-2-carbonitrila (200

mg, 1,2 mmol) foi dissolvida em EtOH (8 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 mL). O frasco foi selado e aquecido a 160 °C em um micro-ondas por 30 minutos. Após finalização, a mistura de reação foi resfriada em rt e concentrada até a secura. O resíduo obtido foi dissolvido em THF e NaOH 1N (7,3 mL) foi adicionado lentamente. A mistura resultante foi agitada em rt por mais uma hora. A mistura foi a seguir diluída com água e acidificada em pH 4-5 usando HCl 1N, e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas DCM combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas para prover o produto bruto que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento: 110 mg (51%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 183.

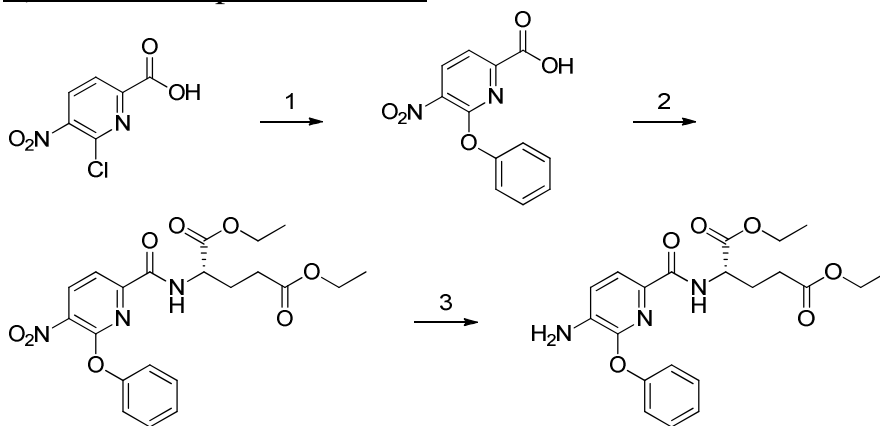
[00339] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(3-metil-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 3-metil-5-nitropiridina-2-carboxílico (110 mg, 0,88 mmol), Et<sub>3</sub>N (183 mg, 1,8 mmol) e TBTU (295 mg, 0,91 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (217 mg, 0,91 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer o composto bruto que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento: 190 mg (86%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 368.

[00340] Etapa 3: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-metilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (701 mg, 3,1 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,5-dietil (2S)-2-[(3-metil-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (190 mg, 0,52 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 1 hora. Após finalização, a mistura foi resfriada em rt e os voláteis foram removidos. O resíduo foi a seguir diluído com água (10 mL) e DCM (20 mL). NaHCO<sub>3</sub> saturado foi adicionado até a solução se tornar básica (pH 8-9). O precipitado foi filtrado e as camadas



foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas para prover o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para oferecer o composto título puro como um sólido branco. Rendimento 123 mg (79%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  338.

Intermediário 7: 1,5-Dietil (2S)-2-[(5-amino-6-fenóxi-piridin-2-il)formamido]pentanodioato



1) Fenol,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMSO, rt; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt; 3)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 90 °C.

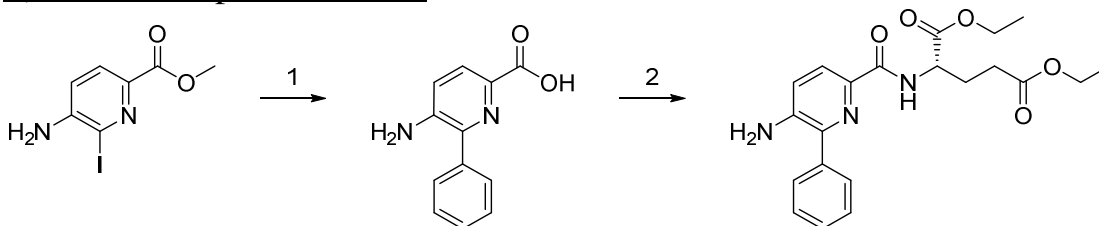
[00341] Etapa 1: Ácido 5-nitro-6-fenóxi-piridina-2-carboxílico. Em um tubo de reação ácido 6-cloro-5-nitropiridina-2-carboxílico (203 mg, 1,0 mmol), fenol (113 mg, 1,2 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  em pó seco (1,042 mg, 3,2 mmol) foram misturados em DMSO (2 mL), e a mistura resultante foi agitada em rt por 12 horas. A reação foi monitorada por LCMS e após finalização foi diluída com água (20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  saturada (5 mL) e EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi acidificada em pH 4-5 usando HCl 1N, e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas DCM combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas para prover o produto bruto que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento: 230 mg (88%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  261.

[00342] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-nitro-6-fenóxi-piridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 5-nitro-6-fenóxi-piridina-2-carboxílico (230 mg, 0,88 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (268 mg, 2,6 mmol) e TBTU (432 mg, 1,3 mmol)

foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (317 mg, 1,3 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer o produto bruto, que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento: 316 mg (80%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 446.

[00343] Etapa 3: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-fenóxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,948, 4,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-nitro-6-fenóxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato (316 mg, 0,71 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 1 hora. Após finalização, a mistura foi resfriada em rt e os voláteis foram removidos. O resíduo foi a seguir diluído com água (10 mL) e DCM (20 mL). NaHCO<sub>3</sub> saturado foi adicionado até a solução se tornar básica (pH 8-9). O precipitado foi filtrado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas para prover o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para oferecer o composto título puro como sólido branco. Rendimento 210 mg (71%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 416.

Intermediário 8: 1,5-Dietil (2S)-2-[(5-amino-6-fenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato



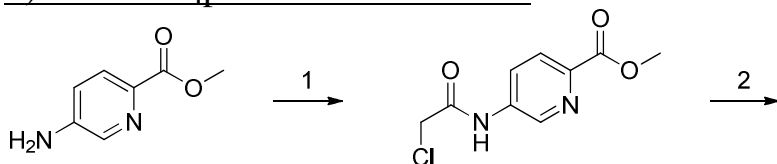
1) (i) Ácido fenilborônico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano:água, 90 °C; (ii) NaOH 1N; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU, Et<sub>3</sub>N, THF, rt.

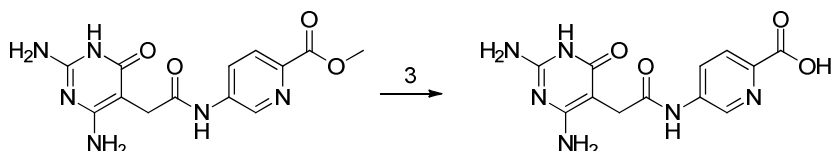
[00344] Etapa 1: Ácido 5-amino-6-fenilpiridina-2-carboxílico. A uma

solução de metil 5-amino-6-iodopiridina-2-carboxilato (125 mg, 0,45 mmol) e ácido fenilborônico (82 mg, 0,674 mmol) em dioxano:água (2:1 mL) foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (134 mg, 1,35 mmol). A mistura foi purgada com  $\text{N}_2$  por 15 minutos, após o que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (52 mg, 0,045 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em 90 °C por 4 horas. A reação foi monitorada por LCMS e, após o consumo completo de iodeto de arila, a mistura de reação resfriou naturalmente em rt. No mesmo frasco de reação,  $\text{NaOH}$  1N (1,34 mL, 1,35 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por mais uma hora. A mistura foi a seguir diluída com água e EtOAc (10 mL). A camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi concentrada para oferecer o produto bruto como sal de sódio, que foi usado na etapa a seguir sem purificação adicional. Rendimento: 72% (69 mg). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  215.

[00345] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-fenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 5-amino-6-fenilpiridina-2-carboxílico (69 mg, 0,32 mmol), trietilamina (98 mg, 0,97 mmol) e tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamônio (TBTU) (156 mg, 0,48 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (98 mg, 0,48 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporaram para oferecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para oferecer o composto título puro. Rendimento 85% (110 mg). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  400.

Intermediário 9: ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico





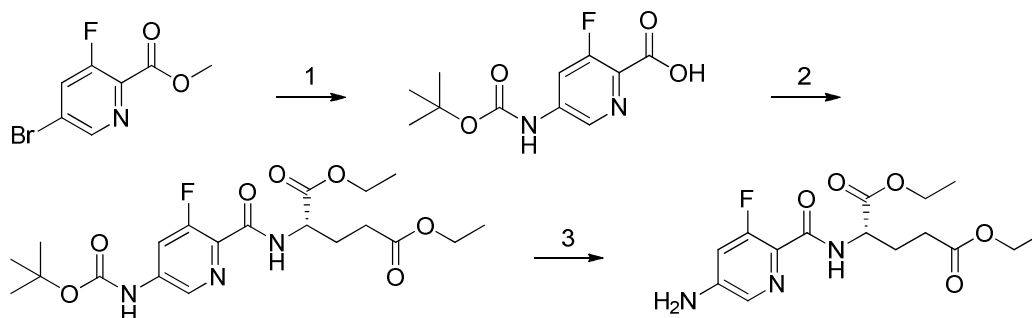
1) Cloreto de 2-cloroacetila, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, água, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt; 3) (i) 5M NaOH, água, rt; (ii) HCl 1M.

[00346] Etapa 1: Metil 5-(2-cloroacetamido)piridina-2-carboxilato. Cloreto de 2-cloroacetil (0,850 mL, 10,6 mmol) foi adicionado vigorosamente a uma mistura agitada de metil 5-aminopiridina-2-carboxilato (1,00 g, 6,57 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,39 g, 13,1 mmol), THF (10 mL) e água (10 mL) em rt. A reação foi agitada por 30 minutos. O produto foi então coletado por filtração, lavado com água e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 550 mg (37%) do produto desejado. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 229.

[00347] Etapa 2: metil 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxilato. Uma mistura de metil 5-(2-cloroacetamido)piridina-2-carboxilato (530 mg, 2,32 mmol), 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (321 mg, 2,55 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (214 mg, 2,55 mmol), NaI (347 mg, 2,32 mmol) e DMF (5 mL) foi agitada em um tubo tampado por 5 dias em rt. O produto foi coletado por filtração e lavado com MeCN. Isto forneceu 1,60 g de produto bruto que foi usado na etapa a seguir sem purificações adicionais. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 319.

[00348] Etapa 3: Ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico. Metil 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxilato bruto (1,50 g) foi adicionado à água (2 mL) e NaOH 5M (2 mL) e a mistura de reação foi agitada em rt por 20 minutos. Água (1 mL) foi adicionada e a solução foi filtrada. HCl 1M foi adicionado ao filtrado até o pH ~3 ter sido atingido. O produto foi coletado por filtração, lavado com água (2 mL) e concentrado em pressão reduzida. Isto forneceu 655 mg (99% acima das duas etapas) do composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 305.

Intermediário 10: 1,5-Dietil (2S)-2-[(5-amino-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato



1) (i) Terc-butil carbamato, Pd(OAc)<sub>2</sub>, XPhos, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, 90 °C; (ii) NaOH 1N; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; 3) DCM, TFA, rt.

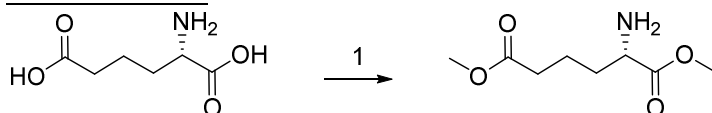
[00349] Etapa 1: Ácido 5-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-3-fluorpiridina-2-carboxílico. Em um tubo tampado em atmosfera de N<sub>2</sub>, metil 5-bromo-3-fluorpiridina-2-carboxilato (232 mg, 1,0 mmol), terc-butil carbamato (139 mg, 1,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em pó seco (387 mg, 1,2 mmol), XPhos (46 mg, 0,10 mmol), e Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 0,05 mmol) foram combinados. Dioxano seco (4 mL) foi então adicionado e a mistura foi aquecida a 90 °C por 3 horas. A reação foi monitorada por LCMS e após o consumo completo de brometo de arila, a mistura de reação resfriou naturalmente em rt. Ao mesmo frasco de reação, NaOH 1N (3 mL) foi adicionado e a agitação continuou por mais uma hora adicional. A mistura de reação foi então diluída com água e EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi acidificada em pH 4-5 usando HCl 1N, e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas para prover o produto bruto, que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento 220 mg (86%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 257.

[00350] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-[[terc-butoxi]carbonil]amino)-3-fluorpiridin-2-il]formamido]pentanodioato. Ácido 5-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-3-fluorpiridina-2-carboxílico (220 mg, 0,86 mmol), Et<sub>3</sub>N (191 mg, 1,9 mmol) e TBTU (420 mg, 1,3 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (309 mg, 1,3 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis

foram removidos e o resíduo foi diluído com água (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> aquoso (5 mL) e extraídos com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer o produto bruto, que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 331 mg (92%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 442.

[00351] Etapa 3: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato. O resíduo bruto de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (331 mg, 0,75 mmol) foi dissolvido em 1:1 DCM:TFA (5 mL) e agitado em rt por 1 hora. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (até pH 8-9) e DCM (40 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada, e purificada por cromatografia em sílica gel (MeOH 5% em DCM) para prover 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato puro como um sólido branco. Rendimento 213 mg (83%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 342.

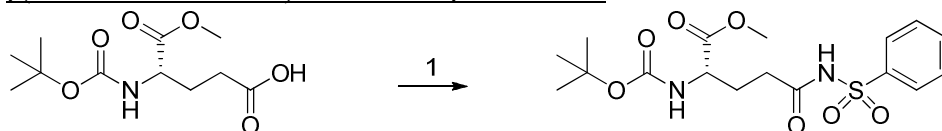
[00352] Intermediário 11: cloridrato de 1,6-dimetil (2S)-2-amino-hexanodioato

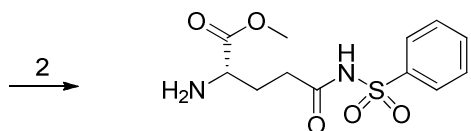


1) Cloreto de tionila, MeOH, rt.

[00353] Etapa 1: A uma solução de ácido ((2S)-2-amino-hexanodióico (300 mg, 1,86 mmol) em MeOH (10 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de tionila (543 µL, 7,45 mmol). A mistura de reação foi agitada em rt por 3 horas, e concentrada até a secura em pressão reduzida para gerar o composto título como o sal de HCl. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 190.

Intermediário 12: Cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[(benzenossulfonil)carbamoil]butanoato



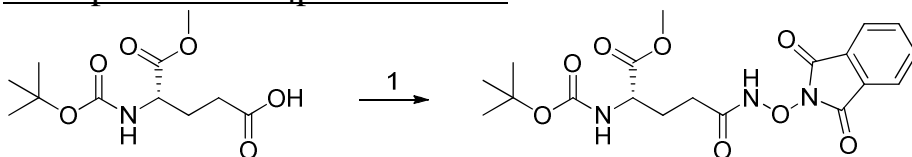


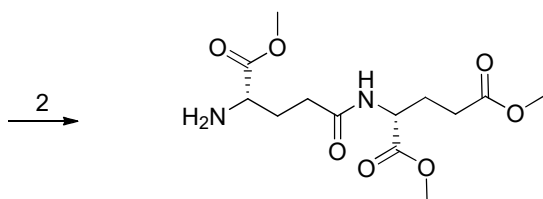
1) Benzenossulfonamida, EDCI, DMAP, DCM, rt; 2) HCl 4M em dioxano, EtOAc, rt.

[00354] Etapa 1: metil (2S)-4-[(benzenossulfonyl)carbamoyl]-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino}butanoato. Ácido (4S)-4-[[tert-butoxi]carbonil]amino}-5-metóxi-5-oxopentanóico (1,00 g, 3,83 mmol) foi dissolvido em DCM (50 mL), benzenossulfonamida (0,72 g, 4,60 mmol), EDCI (0,88 g, 4,60 mmol) e DMAP (1,87 g, 15,3 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em rt por 24 horas. A mistura de reação foi lavada com HCl 1M aquoso, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:EtOAc:AcOH 59:40:1) para render metil (2S)-5-(benzenossulfonamido)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanoato (1,00 g, 65%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 401; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,92 (Br, s, 1 H), 8,03 (d, *J*=13,0 Hz, 2 H), 7,42 - 7,65 (m, 3 H), 5,25 - 5,35 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

[00355] Etapa 2: cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[(benzenossulfonyl)carbamoyl]butanoato. Ao metil (2S)-4-[(benzenossulfonyl)carbamoyl]-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino}butanoato (300 mg, 0,75 mmol) foi adicionado EtOAc (5 mL) e HCl 4M em dioxano (3,56 mL), e agitados por 15 minutos. Após remoção do solvente em pressão reduzida, o composto título foi isolado como o sal de HCl (170 mg, 67%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 301.

Intermediário 13: Cloridrato de 1,5-dimetil (2R)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato





1) N-Hidroxiftalimida, EDCI, DMAP, DCM, rt; 2) (i) Dimetil (2R)-2-aminopentanodioato·HCl, DMAP, DCM, rt; (ii) HCl 4M em dioxano, EtOAc, rt.

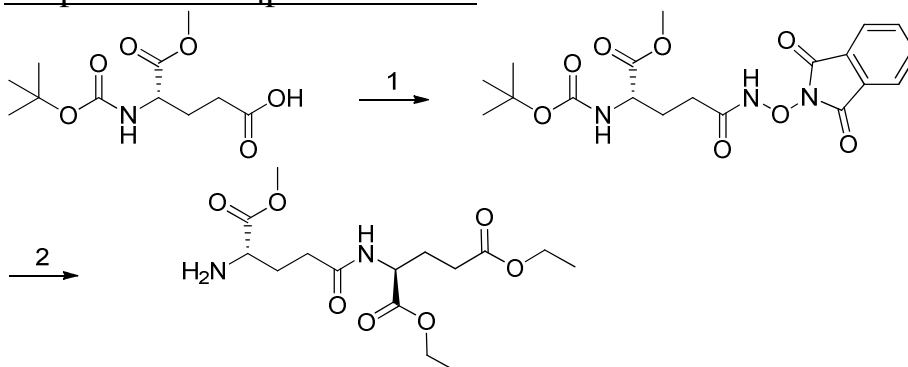
[00356] Etapa 1: metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[[[(1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-2-il)oxi]carbamoil]butanoato. Ácido (4S)-4-[[[(terc-Butoxi)carbonil]amino]-5-metóxi-5-oxopentanóico (2,00 g, 7,66 mmol), N-hidroxiftalimida (1,50 g, 9,20 mmol) e EDCI (1,76 g, 9,20 mmol) foram misturados em DCM (30 ml) e DMAP (3,74 g, 30,7 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada em rt por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com HCl 1M aquoso e NaHCO<sub>3</sub> saturado. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos:EtOAc 90:10 a 60:40) para render o composto título puro (1,79 g, 58%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 407; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H), 5,27 (br, s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 3,14 - 3,34 (m, 2 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

[00357] Etapa 2: Cloridrato de 1,5-dimetil (2R)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato. DMAP (87 mg, 0,68 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de dimetil (2R)-2-aminopentanodioato·HCl (143 mg, 0,68 mmol) e metil (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-4-[[[(1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-2-il)oxi]carbamoil]butanoato (250 mg, 0,62 mmol) em DCM (5 mL) em rt sob N<sub>2</sub> e agitado em rt por 18 horas. A seguir, a mistura de reação foi neutralizada por solução de AcOH 5%, e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, lavada sucessivamente com água e salmoura, e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc:hexano 1:1) para fornecer o intermediário protegido por boc (179 mg, 70%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 419; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,11 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 5,34 (br, s., 1 H), 4,61 (td, *J*=7,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,43 (br, s., 1 H), 3,76 (s, 6 H), 3,68 (s, 3 H), 2,31 - 2,57



(m, 4 H), 2,14 - 2,28 (m, 2 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H). A seguir, HCl (4M em dioxano, 3.0 mL) foi adicionado à amina protegida por BOC, e a mistura foi agitada em rt por 2 horas. Após a remoção de solvente o composto título foi fornecido como o sal de HCl (83 mg, 55%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  319.

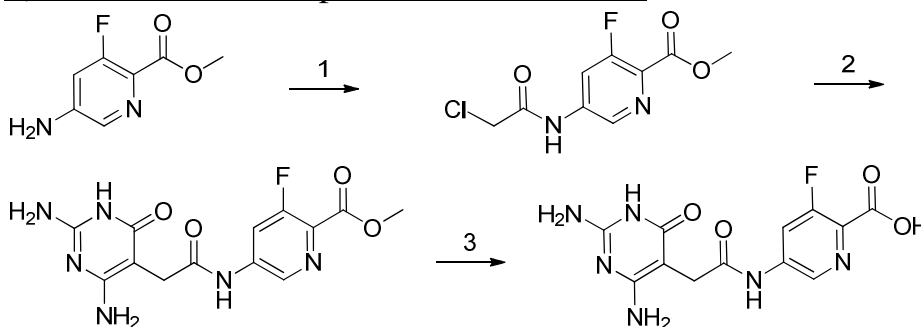
Intermediário 14: Cloridrato de 1,5-dietil (2S)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato



1) N-Hidroxiftalimida, EDCI, DMAP, DCM, rt; 2) (i) HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, DMAP, DCM, rt; (ii) HCl 4M em dioxano, EtOAc, rt.

[00358] Preparado de acordo com o mesmo procedimento da maneira descrita para cloridrato de 1,5-dimetil (2R)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato (Intermediário 13), a partir de 1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-2-il 1-metil (2S)-2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino} pentanodioato (437 mg, 1,08 mmol) e cloridrato de 1,5-dietil (2S)-2-aminopentanodioato (283 mg, 1,18 mmol), para gerar o composto título como o sal de HCl (295 mg, 72%, 2 etapas). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  319

Intermediário 15: ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxílico



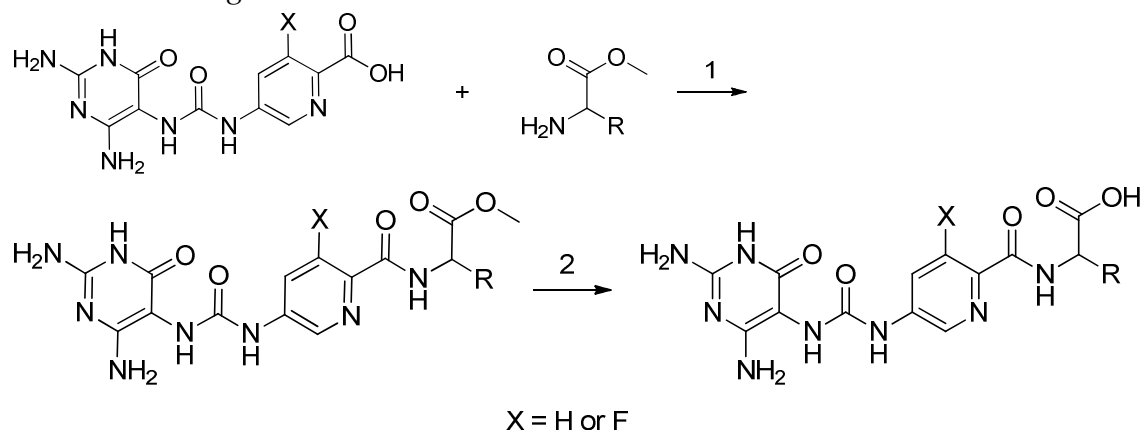
1) cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt; 3) NaOH 1M.

[00359] Etapa 1: metil 5-(2-cloroacetamido)-3-fluorpiridina-2-

carboxilato. Cloreto de 2-cloroacetil (0,234 mL, 2,92 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de metil 5-amino-3-fluorpiridina-2-carboxilato (310 mg, 1,82 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,507 mL, 3,64 mmol), em THF (15 mL), em rt. A reação foi agitada por 20 minutos e água (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 5 minutos e EtOAc (50 mL) foi adicionado. Os solventes orgânicos foram lavados com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removidos em um rotavapor para fornecer o composto desejado (449 mg, 100%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 247.

[00360] Etapa 2: metil 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxilato. Metil 5-(2-cloroacetamido)-3-fluorpiridina-2-carboxilato (449 mg, 1,82 mmol), NaI (819 mg, 5,46 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,00 mmol), 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (253 mg, 2,00 mmol) e DMF (3 mL) foram agitados em rt por toda a noite. DMF (1 mL) e água (2 mL) foi adicionado e o produto foi coletado por filtração. O material foi lavado com água, mistura 1:1 DMF/água e acetonitrila, e seco a vácuo em rt por 30 minutos. Forneceu o composto desejado (500 mg, 82%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 337.

[00361] Etapa 3: Ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxílico. Ao metil 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxilato (500 mg, 1,49 mmol) foram adicionados NaOH 1M (5 mL) e água (5 mL). A reação foi agitada por 30 minutos e a mistura foi filtrada para se livrar de algumas partículas sólidas. HCl 2M (2 mL) e HCl 1M foi adicionado até pH ~2. O produto foi coletado por filtração, lavado com água e MeCN, e seco. Forneceu ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxílico (240 mg, 50%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 323, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,16 (br, s., 1 H), 10,65 (s, 1 H), 9,99 (br, s., 1 H), 8,56 - 8,60 (m, 1 H), 8,13 (dd, *J*=13,3, 1,9 Hz, 1 H), 6,11 (br, s., 2 H), 5,95 (br, s., 2 H), 3,33 (s, 2 H)

*Procedimento geral A:*

1) HOBt, Base de Hünigs, EDCI, DMSO, rt; 2) NaOH 1M.

[00362] Etapa 1: uma mistura de um ácido carboxílico adequado (1 equiv.) e um sal de HCl de amina (1,2 equiv.) foram dissolvidos em DMSO (2 mL). Base de Hünigs (5,0 equiv.) seguido por EDCI (1,5 equiv.) e HOBt (1,5 equiv.) foram adicionados, e a mistura de reação e foi agitada em rt por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada, lavada com DMSO e purificada com HPLC preparativa acídica para render o produto como sal de TFA.

[00363] Etapa 2: NaOH 1M (0,3-1 mL) foi adicionado ao produto sólido da etapa 1, e a mistura de reação foi agitada por 15 minutos antes de HCl 2M ser adicionado para obter um pH de 2-4. O produto precipitado foi filtrado e lavado com água (1-3 mL) para gerar o produto desejado como um sólido.

Exemplos

Exemplo 1: ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]pentanodióico; ácido trifluoracético

[00364] EDCI·HCl (170 mg, 0,48 mmol) e HOBt (45,7 mg, 0,30 mmol) foram adicionados a uma mistura agitada de ácido 5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 91,0 mg, 0,30 mmol), HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (85,8 mg, 0,36 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,25 mL, 1,79 mmol) e DMSO (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. DMSO (1 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. MeOH (2 mL) e

TFA (0,1 mL) foram adicionados ao filtrado e o éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  491. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,20 mL) e a reação foi agitada por 30 minutos. DMSO (2 mL) foi adicionado e o pH foi ajustado em ~1 com HCl 1M. O produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O produto foi seco em um forno a vácuo (40 °C por toda a noite). Isto forneceu 16 mg (10%) do composto título como um sal de TFA. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  435;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,49 (br, s., 2 H), 11,07 (br, s., 1 H), 9,28 (br, s., 1 H), 8,73 (br, s, 1 H), 8,63 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 8,07 (br, d,  $J=7,7$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,19 (br, s., 2 H), 7,06 (br, s., 1 H), 6,65 (br, s., 2 H), 4,46 (td,  $J=8,7, 4,7$  Hz, 1 H), 2,24 - 2,33 (m, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H).

Exemplo 2: ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-3-fenilpropanóico; ácido trifluoracético

[00365] EDCI·HCl (165 mg, 0,44 mmol) e HOBT (44,5 mg, 0,29 mmol) foram adicionados a uma mistura agitada de ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 95,0 mg, 0,29 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato (75,1 mg, 0,35 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,242 mL, 1,74 mmol) e DMSO (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. DMSO (1 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. MeOH (2 mL) e TFA (0,1 mL) foram adicionados ao filtrado, e o éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  467. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M

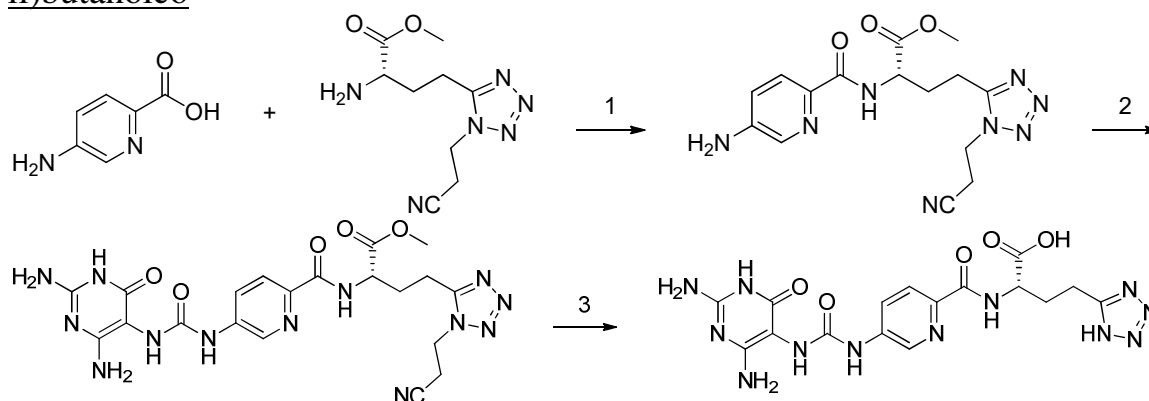
(0,20 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. DMSO (2 mL) foi adicionado e o pH foi ajustado em ~1 com HCl 1M. O produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O produto foi seco em um forno a vácuo (40 °C por toda a noite). Isto forneceu 7 mg (4%) do composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 453; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (br, s., 1 H), 10,91 (br, s., 1 H), 9,27 (br, s., 1 H), 8,67 (br, s., 1 H), 8,50 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,05 (br, d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 5 H), 7,04 (br. s., 2+1 H, dois singletos amplos), 6,57 (br, s., 2 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 3,13 - 3,23 (m, 2 H).

Exemplo 3: ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-3-metilbutanóico; ácido trifluoracético

[00366] EDCI·HCl (144 mg, 0,38 mmol) e HOBt (38,7 mg, 0,25 mmol) foram adicionados a uma mistura agitada de ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 77,0 mg, 0,25 mmol), metil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato cloridrato (50,7 mg, 0,30 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,211 mL, 1,51 mmol) e DMSO (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. DMSO (1 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. MeOH (2 mL) e TFA (0,1 mL) foram adicionados ao filtrado e o éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 419. O material obtido foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,20 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. DMSO (2 mL) foi adicionado e o pH foi ajustado em ~1 com HCl 1M. O produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O produto foi seco em um forno a vácuo (40 °C por toda a noite). Isto forneceu 8 mg (6%) do composto título como sal de TFA.

LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  405;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,95 (br, s, 1 H), 11,30 (br, s, 1 H), 9,36 (br, s., 1 H), 8,70 (br, s., 1 H), 8,29 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 8,12 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,42 (br, s., 2 H), 7,11 (br, s., 1 H), 6,81 (br, s., 2 H), 4,38 (dd,  $J=9,0, 5,2$  Hz, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 0,86 - 0,95 (m, 6 H).

Exemplo 4: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico



1) TBTU, Et<sub>3</sub>N, DMF, rt; 2) (i) Et<sub>3</sub>N, THF, rt; (ii) NaOH, rt; 3) NaOH, rt.

[00367] Etapa 1: Metil (2S)-2-[(5-aminopiridin-2-il)formamido]-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato. Ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (138 mg, 1,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (222 mg, 2,2 mmol) e TBTU (484 mg, 1,5 mmol) foram dissolvidos em DMF (2 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato (Intermediário 2, 329 mg, 1,2 mmol) foi adicionado, e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, a mistura foi diluída com água e extraída com DCM (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para oferecer o composto título puro como um sólido branco. Rendimento 216 mg (60%). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  359.

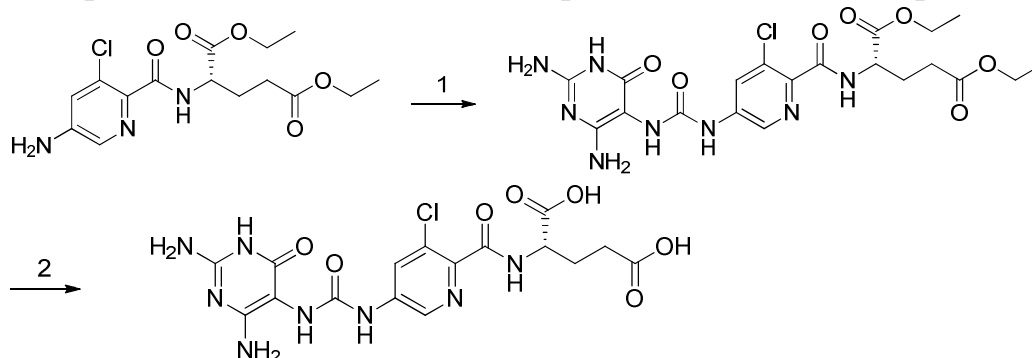
[00368] Etapa 2: metil (2S)-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}

piridin-2-il)formamido]butanoato. A uma solução de 4-nitrofenil cloroformato (134 mg, 0,66 mmol), em THF seco (4 mL), foi adicionada uma mistura de metil (2S)-2-[(5-aminopiridin-2-il)formamido]-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato (216 mg, 0,60 mmol) e Et<sub>3</sub>N (67 mg, 0,66 mmol). A mistura resultante foi agitada em rt por 20 minutos. Nesse meio tempo, em um outro frasco de fundo redondo, 2,5,6-triamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona sulfato (158 mg, 0,66 mmol) foi dissolvido em água (2 mL) e misturado com uma solução de NaOH 1N (1,81 mL, 1,81 mmol). A mistura alterou a cor várias vezes, mas eventualmente ficou amarela. Nesta solução aquosa amarela, a solução do intermediário ativado de THF de metil (2S)-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]-2-[(4-nitrofenóxicarbonil)amino]piridin-2-il}formamido)butanoato foi adicionada em gotas. Após agitar em rt por 1 hora, o precipitado obtido foi filtrado e lavado com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido como um sólido branco. Rendimento 80 mg (25%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 526.

[00369] Etapa 3: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico. Ao frasco da reação, metil (2S)-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanoato (80 mg, 0,15 mmol) foi suspenso em água (1 mL) e NaOH 1N (0,914 mL, 0,91 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 40 °C por 1 hora. O frasco da reação foi então resfriado em rt e HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4). A mistura acídica foi agitada por mais 30 minutos antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido como um sólido branco. Rendimento 38 mg (54%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 459; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,06 (br, s, 1H), 8,67 - 8,80 (m, 2H), 8,08 (d,

$J=7,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,22 (br, s., 2H), 5,96 (br, s., 2H), 4,45 (td,  $J=8,1, 4,9$  Hz, 1H), 2,87 - 3,02 (m, 2H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,18 - 2,29 (m, 1H).

Exemplo 5: Ácido (2S)-2-[(3-cloro-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]pentanodióico



1) (i) 4-Nitrofenil cloroformato,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt; (ii) 2,5,6-triamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona sulfato, aq NaOH, rt; 2) NaOH 1N, rt.

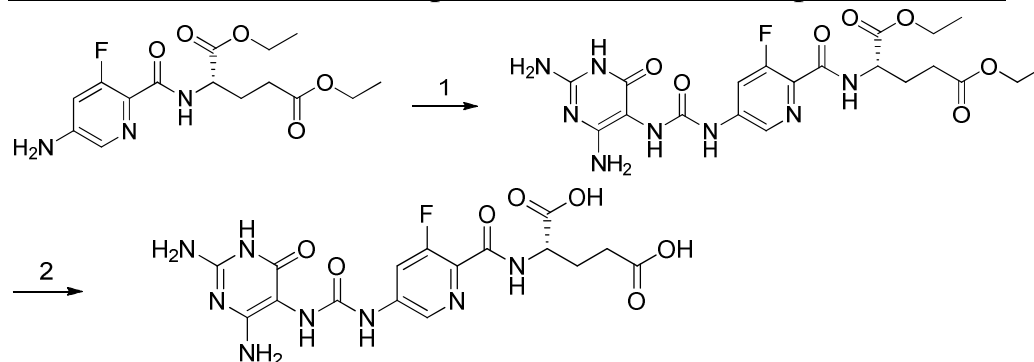
[00370] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-[(3-cloro-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]pentanodioato. A uma solução de 4-nitrofenil cloroformato (169 mg, 0,84 mmol), em THF seco (4 mL), foi adicionada uma mistura de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-cloropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 4, 272 mg, 0,76 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (84 mg, 0,84 mmol). A mistura resultante foi agitada em rt por 20 minutos. Nesse meio tempo, em um outro frasco de fundo redondo, 2,5,6-triamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona sulfato (118 mg, 0,84 mmol) foi dissolvido em água (1 mL) e misturado com uma solução de NaOH 1N (2,25 mL, 2,3 mmol). A mistura alterou a cor várias vezes, mas eventualmente se tornou amarela. Nesta solução aquosa, a solução THF do intermediário ativado de 1,5-dietil (2S)-2-[(3-cloro-5-[(4-nitrofenóxicarbonil)amino]piridin-2-il}formamido)pentanodioato foi adicionada em gotas. Após agitar em rt por 1 hora, o precipitado obtido foi filtrado e lavado com água (2 mL) e  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido como sólido esbranquiçado. Rendimento 127 mg (32%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  525.

[00371] Etapa 2: Ácido (2S)-2-[(3-cloro-5-[(2,4-diamino-6-



oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido] pentanodióico. Ao frasco da reação, 1,5-dietil (2S)-2-[(3-cloro-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]pentanodioato (127 mg, 0,24 mmol) foi suspenso em água (1 mL) e um NaOH 1N (1,45 mL, 1,45 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 3 horas, mediante o que se tornou lentamente em uma solução clara. HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4), e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido como sólido branco. Rendimento 54 mg (48%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 469; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,54 (br, s., 1H), 9,99 (br, s., 1H), 8,67 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,56 (br, s., 1H), 8,23 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 6,99 (br, s., 1H), 6,19 (br, s., 2H), 5,97 (br, s., 2H), 4,38 (td, *J*=8,5, 5,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 2H), 2,01 - 2,14 (m, 1H), 1,87 - 2,00 (m, 1H).

Exemplo 6: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }-3-fluorpiridin-2-il)formamido] pentanodióico



1) (i) 4-Nitrofenil cloroformato, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; (ii) sulfato de 2,5,6-triamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona, NaOH aquoso, rt; 2) NaOH 1N, rt.

[00372] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }-3-fluorpiridin-2-il)formamido] pentanodioato. A uma mistura de 4-nitrofenil cloroformato (138 g, 0,67 mmol), em THF seco (4 mL), foi adicionada uma mistura de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 10,

213 mg, 0,62 mmol) e Et<sub>3</sub>N (69 mg, 0,86 mmol). A mistura resultante foi agitada em rt por 20 minutos. Nesse meio tempo, em um outro frasco de fundo redondo, 2,5,6-triamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona sulfato (164 mg, 0,86 mmol) foi dissolvido em água (1 mL) e misturado com uma solução NaOH 1N (1,87 mL, 1,9 mmol). A mistura alterou a cor várias vezes, mas eventualmente se tornou amarela. Nesta solução aquosa amarela, a solução THF de intermediário ativado de 1,5-dietil (2S)-2-({3-flúor-5-[(4-nitrofenóxicarbonil)amino]piridin-2-il}formamido)pentanodioato foi adicionada em gotas. Após agitar em rt por 1 hora, o precipitado obtido foi filtrado e lavada com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o produto foi obtido como um sólido branco. Rendimento 80 mg (26%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 509.

[00373] Etapa 2: Ácido (2S)-2-[(5-{{[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodióico. Ao frasco da reação, 1,5-dietil (2S)-2-[(5-{{[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (80 mg, 0,16 mmol) foi suspenso em água (1 mL) e um NaOH 1N (0,94 mL, 0,94 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 3 horas, durante o que se tornou lentamente uma solução clara. HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4) e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido como sólido branco. Rendimento 42 mg (59%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 453; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,51 (br, s., 1H), 10,00 (br, s., 1H), 8,56 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,45 (br, s., 1H), 8,04 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 7,01 (br, s., 1H), 6,20 (br, s., 2H), 5,97 (br, s., 2H), 4,39 (td, *J*=8,4, 5,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,37 (m, 2H), 2,05 - 2,17 (m, 1H), 1,90 - 2,03 (m, 1H).

Exemplo 7: Cloridrato do ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)pentanodióico

[00374] HATU (188 mg, 0,50 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico (Intermediário 9, 116 mg, 0,38 mmol), cloridrato de 1,5-dietil (2S)-2-aminopentanodioato (101 mg, 0,42 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,320 mL, 2,30 mmol) e DMSO (0,50 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por 2 horas. Água (0,7 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada vigorosamente por 1 hora. O éster intermediário foi coletado por filtração e lavado com água (1 mL). [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 490. O material foi dissolvido em uma mistura de MeOH (10 mL) e HCl 1M (0,5 mL), e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O material restante foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a mistura foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~3 com HCl 12M (50 µL) e HCl 1M, e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (0,5 mL) e seco em pressão reduzida. O sólido foi adicionado à água (4 mL) e HCl 1M (0,1 mL) e aquecido em um tubo tampado a 80 °C por 2 min. A água foi removida em pressão reduzida. Isto forneceu 7,0 mg (4%) do composto título. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 434; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,98 (br, s., 2 H), 10,53 (s, 1 H), 8,90 (dd, *J*=2,4, 0,6 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,18 (br, s, 2 H), 8,19 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 7,23 (br, s., 2 H), 4,46 (td, *J*=8,7, 4,7 Hz, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 2,23 - 2,34 (m, 2 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H).

Exemplo 8: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)-3-fenilpropanóico

[00375] HATU (138 mg, 0,36 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico (Intermediário 9, 85,0 mg, 0,28 mmol), HCl de metil (2S)-2-amino-3-fenil-propanoato (66,3 mg, 0,31 mmol), Et<sub>3</sub>N

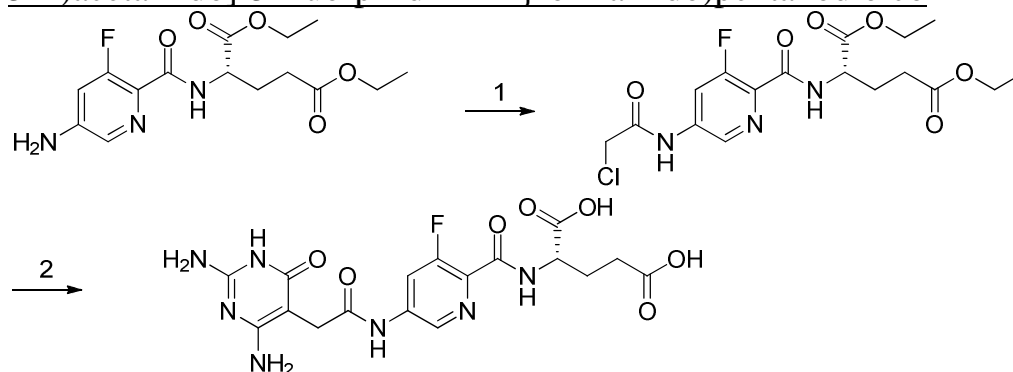
(0,230 mL, 1,65 mmol) e DMSO (0,50 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 90 minutos em rt. Água (0,50 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada vigorosamente por 30 minutos. O éster intermediário foi coletado por filtração e lavado com água (1 mL). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  466. Água (0,30 mL) e NaOH 5M (0,30 mL) foram adicionados ao sólido úmido e a mistura foi agitada por 30 minutos. Água (10 mL) e HCl 1M (2,0 mL) foi adicionada e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,5 mL) e NaOH 5M (50  $\mu$ L). O pH foi ajustado em  $\sim$ 3 com HCl 1M. O produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 8,0 mg (6%) do composto título. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  452;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,40 (s, 1 H), 10,04 (br, s., 1 H), 8,80 (dd,  $J=2,4, 0,6$  Hz, 1 H), 8,57 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 8,16 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 5 H), 6,17 (br, s., 2 H), 5,98 (br, s., 2 H), 4,70 (td,  $J=7,8, 5,7$  Hz, 1 H), 3,31 (br, s., 2 H), 3,17 - 3,21 (m, 2 H).

Exemplo 9: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico

[00376] HATU (94,2 mg, 0,25 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico (Intermediário 9, 58,0 mg, 0,19 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato (Intermediário 2, 57,6 mg, 0,21 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,400 mL, 2,87 mmol) e DMSO (0,50 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 90 minutos em rt. Água (0,50 mL) e HCl 1M (3 mL) foram adicionados. O pH foi ajustado em  $\sim$ 3 com NaOH 1M e a mistura foi agitada vigorosamente por 30 minutos. O éster intermediário foi coletado por filtração e lavado com água (1 mL). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  525. O material foi dissolvido em uma mistura de água (8 mL) e HCl 1M (0,50 mL), e o produto foi purificado por HPLC

preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidas em pressão reduzida. O material resultante foi dissolvido em uma mistura de água (1,0 mL) e NaOH 5M (0,20 mL), e a reação foi agitada por 2 horas. O pH foi ajustado em ~3 com HCl 1M, e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (0,10 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 5,0 mg (6%) do composto título. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  458;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,40 (s, 1 H), 9,96 (br, s., 1 H), 8,86 (dd,  $J=2,4, 0,4$  Hz, 1 H), 8,82 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 8,18 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Hz, 1 H), 7,97 (br, d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 6,08 (br, s., 2 H), 5,95 (br, s, 2 H), 4,49 (td,  $J=8,5, 4,7$  Hz, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 2,20 - 2,43 (m, 2 H).

Exemplo 10: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)pentanodióico



1) Cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt; 2) 2,4-diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt.

[00377] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-3-fluorpiridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (22,0  $\mu$ L, 0,28 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-fluorpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 10, 92,0 mg, 0,27 mmol), Et<sub>3</sub>N (21,0  $\mu$ L, 0,30 mmol) e DCM (3 mL) em rt. A reação foi agitada por 3 min e o produto foi lavada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 95 mg (84%) do intermediário desejado.  $[M+H]^+$   $m/z$  418.

[00378] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)pentanodióico.

2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (43,2 mg, 0,34 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (28,8 mg, 0,34 mmol) e NaI (187 mg, 1,25 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[[5-(2-cloroacetamido)-3-fluorpiridin-2-il]formamido]pentanodioato (95 mg, 0,23 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,1 mL) foi adicionado à mistura, e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 508. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a mistura foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~3 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 26 mg (25%) do composto título. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 452; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,40 (br, s., 2 H), 10,68 (s, 1 H), 10,02 (br, s., 1 H), 8,64 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,62 (dd, *J*=1,9, 1,3 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J*=13,4, 1,9 Hz, 1 H), 6,16 (br, s, 2 H), 5,95 (br, s, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H).

Exemplo 11: Ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[(5-[[2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il]carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]propanóico

[00379] Etapa 1: ácido 5-[[2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il]carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,2 mmol) e cloridrato de metil 2-amino-3-ciclopentilpropanoato (49 mg, 0,24 mmol) foram dissolvidos em DMSO (2 mL). EDCI (56 mg, 0,29 mmol) e HOBt (88 mg, 0,66 mmol) foram a seguir adicionados e a mistura de reação foi agitada em rt por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada, lavada com DMSO (1 mL) e purificada com HPLC preparativa acídica para obter o composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 459.

[00380] Etapa 2: NaOH 1M (1 mL) foi adicionado ao sólido obtido na etapa 1, e a reação foi agitada por 15 minutos antes de HCl 2M ser adicionado para obter um pH em 2-4. O produto precipitado foi filtrado e lavado com

água (1 mL) para gerar o composto título como um sólido branco (9 mg, 10%, 2 etapas). LCMS [M+H]<sup>+</sup> 445; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,76 (br, s., 1 H) 10,11 (br, s., 1 H) 9,21 (br, s., 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,49 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,89 (br, s., 1 H) 6,31 (br, s., 2 H) 6,01 (br, s., 2 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 1,67 - 1,96 (m, 6 H) 1,51 - 1,62 (m, 2 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 1,01 - 1,18 (m, 2 H).

Exemplo 12: Ácido (2S)-2-cicloexil-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]acético

[00381] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,20 mmol) e HCl metil (2S)-2-amino-2-cicloexil-acetato (47 mg, 0,23 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (9 mg, 10%, 2 etapas). LCMS [M+H]<sup>+</sup> 445; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (br, s., 1 H), 10,18 (br, s., 1 H), 9,20 (br, s., 1 H), 8,68 (br, s., 1 H), 8,28 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,89 (br, s., 1 H), 6,35 (br, s., 2 H), 6,07 (br, s., 2 H), 4,37 (dd, J=8,5, 6,0 Hz, 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 1 H), 1,53 - 1,76 (m, 5 H), 0,94 - 1,31 (m, 5 H).

Exemplo 13: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)-3-metilbutanóico

[00382] HATU (179 mg, 0,47 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico (Intermediário 9, 110 mg, 0,36 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato (66,7 mg, 0,40 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,300 mL, 2,16 mmol) e DMSO (0,50 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 90 minutos em rt. Água (0,7 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada vigorosamente por 1 hora. O éster intermediário foi coletado por filtração e lavado com água (1 mL). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 418. O material obtido foi dissolvido em uma mistura de MeOH (5 mL) e TFA (0,3

mL), e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~3 com HCl 12M (60 µL) e HCl 1M, e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (0,5 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 14 mg (10%) do composto título. LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  404;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,43 (s, 1 H), 9,98 (br, s., 1 H), 8,82 (dd,  $J=2,4, 0,7$  Hz, 1 H), 8,33 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 8,22 (dd,  $J=8,5, 2,4$  Hz, 1 H), 7,97 - 8,01 (m, 1 H), 6,10 (br, s., 2 H), 5,96 (s, 2 H), 4,38 (dd,  $J=8,8, 5,2$  Hz, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 1 H), 0,90 - 0,95 (m, 6 H).

Exemplo 14: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-4-fenilbutanóico

[00383] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 52 mg, 0,17 mmol) e cloridrato de etil (2S)-2-amino-4-fenilbutanoato (62 mg, 0,26 mmol) para render o composto título como um sólido branco (7 mg, 8%, 2 etapas). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  439;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,26 (br, s., 1 H), 9,31 (br, s., 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,66 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 8,08 (d,  $J=7,9$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,12 - 7,34 (m, 5 H), 6,92 (br, s., 1 H), 6,49 (br, s., 2 H), 6,14 (br, s., 2 H), 4,42 (td,  $J=8,0, 5,8$  Hz, 1 H), 2,54 - 2,74 (m, 2 H), 2,06 - 2,23 (m, 2 H).

Exemplo 15: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]-2-fenilacético

[00384] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,2 mmol) e cloridrato de metil (2S)-2-amino-2-fenilacetato (59 mg, 0,29 mmol) para gerar o composto título como um sólido branco (7 mg, 8%, 2 etapas). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  439;



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,09 (br, s., 1 H), 9,18 (br, s., 1 H), 8,80 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 8,69 (br, s., 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H), 7,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,27 - 7,49 (m, 5 H), 6,88 (br, s., 1 H), 6,30 (br, s., 2 H), 6,03 (br, s., 2 H), 5,52 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H).

Exemplo 16: Ácido (2S)-4-[(benzenossulfonil)carbamoil]-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanóico

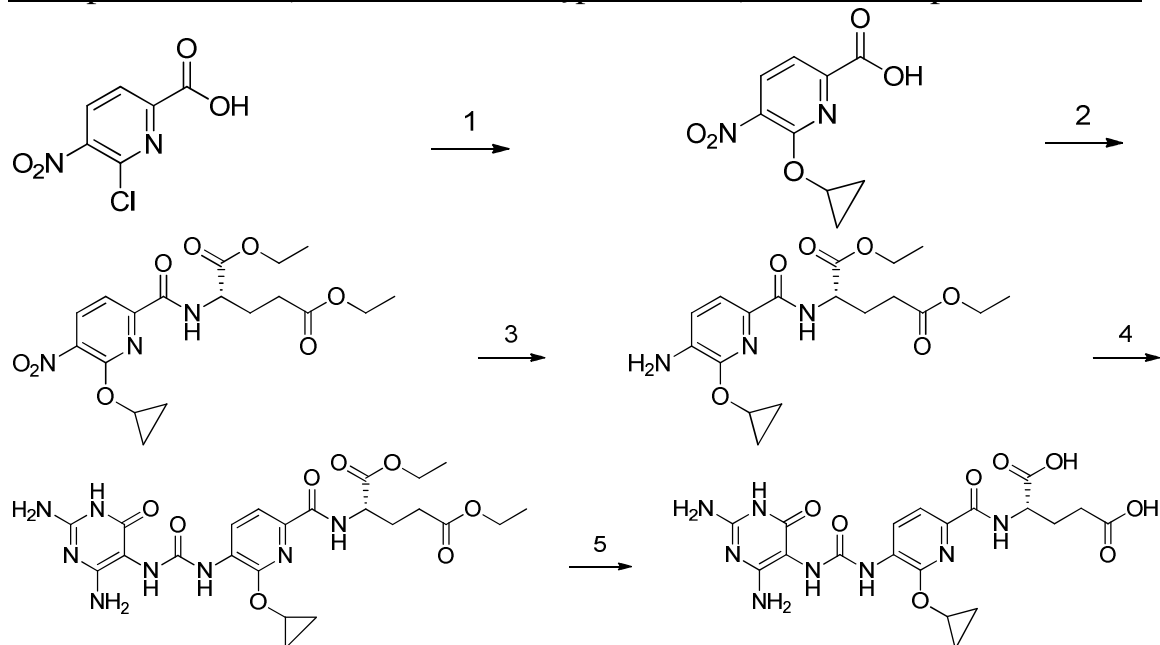
[00385] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0.20 mmol) e cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[(benzenossulfonil)carbamoil]butanoato (99 mg, 0,29 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (12 mg, 11%, 2 etapas). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  574;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,07 (br, s., 1 H), 10,01 (br, s., 1 H), 9,14 (br, s., 1 H), 8,71 (d,  $J=1,6$  Hz, 1 H), 8,60 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J=7,3$  Hz, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 3 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 6,84 (br, s., 1 H), 6,22 (br, s., 2 H), 5,98 (br, s., 2 H), 4,33 (td,  $J=8,9, 4,6$  Hz, 1 H), 2,22 - 2,40 (m, 2 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H).

Exemplo 17: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]hexanodióico

[00386] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 80 mg, 0,26 mmol) e cloridrato de 1,6-dimetil (2S)-2-amino-hexanodioato (88 mg, 0,39 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (8 mg, 7%, 2 etapas). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  449;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,79 (br, s., 1 H), 12,07 (br, s., 1 H), 10,81 (br, s., 1 H), 9,23 (br, s., 1 H), 8,71 (br, s., 1 H), 8,53 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 8,04 - 8,16 (m, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 6,77 - 7,21 (m, 3 H), 6,49 (br, s., 2 H), 4,42 (td,  $J=8,3, 4,9$  Hz, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 1,73 - 1,93

(m, 1 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H).

Exemplo 18: Ácido (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]pentanodióico



1) Ciclopropanol,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMSO, rt; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt; 3)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 90 °C; 4) (i)  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt; (ii) NaOH, rt; 5) NaOH 1N, rt.

[00387] Etapa 1: Ácido 6-ciclopropoxi-5-nitropiridina-2-carboxílico.

Em um tubo de reação, ácido 6-cloro-5-nitropiridina-2-carboxílico (203 mg, 1,0 mmol), ciclopropanol (70 mg, 1,2 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  em pó seco (1042 mg, 3,2 mmol) foram misturados em DMSO (2 mL), e a mistura resultante foi agitada em rt por 12 horas. A reação foi monitorada por LCMS e após a finalização foi diluída com água (20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (5 mL) e EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi acidificada usando HCl 1N (pH 4-5) e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada para prover produto bruto, que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento 180 mg (79%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  225.

[00388] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 6-Ciclopropoxi-5-nitropiridina-2-carboxílico (180 mg, 0,81 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (243 mg, 2,41 mmol) e TBTU (393 mg, 1,22 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi

agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (288 mg, 1,21 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer o composto bruto que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 276 mg (84%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 410.

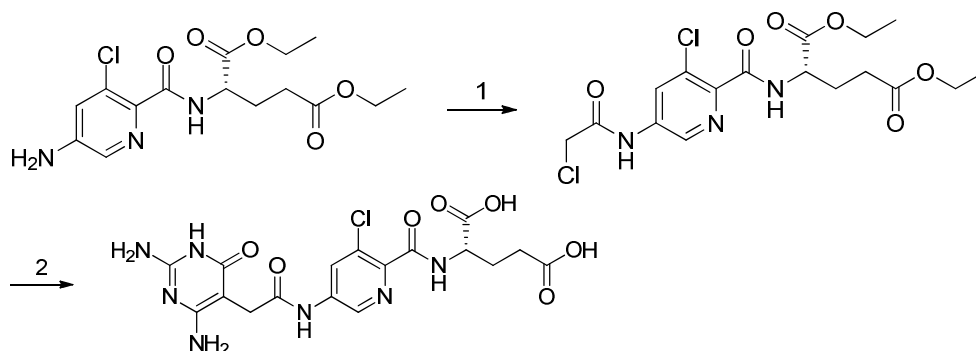
[00389] Etapa 3: 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-ciclopropoxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (914 mg, 4,04 mmol) foi adicionado em uma solução de 1,5-dietil (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (276 mg, 0,67 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 1 hora. Após finalização, a mistura foi resfriada em rt e os voláteis foram removidos. O resíduo foi a seguir diluído com água (10 mL) e DCM (20 mL). NaHCO<sub>3</sub> saturado foi adicionado até a solução se tornar básica (pH 8-9). O precipitado foi filtrado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada em pressão reduzida para prover produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, MeOH 5% em DCM) para fornecer o composto puro como sólido esbranquiçado. Rendimento 194 mg (76%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 380.

[00390] Etapa 4: 1,5-dietil (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]pentanodioato. A uma solução de 4-nitrofenil cloroformato (124 mg, 0,61 mmol), em THF seco (2 mL) foi adicionada uma mistura de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-ciclopropoxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato (194 mg, 0,51 mmol) e Et<sub>3</sub>N (62 mg, 0,61 mmol). A mistura resultante foi agitada em rt por 20 minutos. Nesse meio tempo, em um outro frasco de

fundo redondo, 2,5,6-triamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona sulfato (135 mg, 0,56 mmol) foi dissolvido em água (1 mL) e misturado com uma solução de NaOH 1N (1,53 mL, 1,53 mmol). A mistura alterou a cor várias vezes, mas eventualmente se tornou amarela. Nesta solução aquosa amarela, solução THF de intermediário ativado de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-ciclopropoxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato foi adicionada em gotas. Após agitar em rt por 1 hora, o precipitado obtido foi filtrado e lavado com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secar, o composto título foi obtido. Rendimento 36 mg (13%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 547.

[00391] Etapa 5: Ácido (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]pentanodióico. No frasco da reação, 1,5-dietil (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]pentanodioato (36 mg, 0,07 mmol) foi suspenso em água (1 mL) e um NaOH 1N (0,394 mL, 0,39 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 3 horas, durante o que se tornou lentamente uma solução clara. HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4) e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido. Rendimento 22 mg (68%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 491; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,56 (br. s., 1H), 10,05 (br. s., 1H), 8,50 - 8,53 (m, 1H), 8,45 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 7,60 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,21 (br. s., 2H), 5,95 (br. s., 2H), 4,66 (tt, *J*=6,2, 3,0 Hz, 1H), 4,43 (td, *J*=8,1, 5,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,36 (m, 2H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 0,70 - 0,93 (m, 4H).

Exemplo 19: Ácido (2S)-2-({3-cloro-5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)pentanodióico



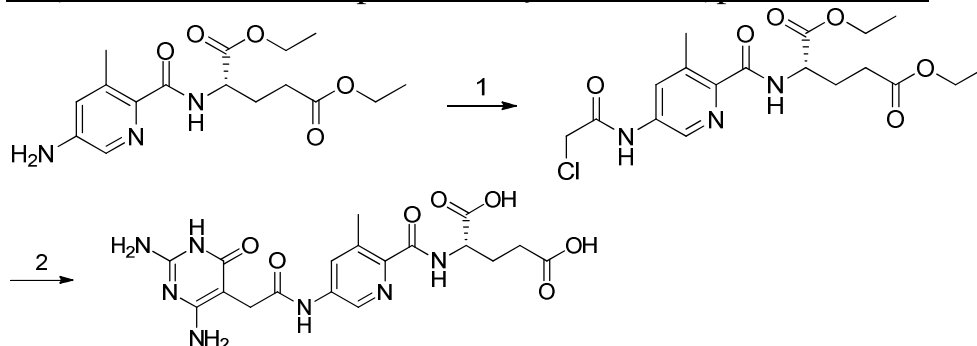
1) Cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt.

[00392] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{3-cloro-5-(2-cloroacetamido)piridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (35,0 µL, 0,44 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-cloropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 4, 145 mg, 0,41 mmol), Et<sub>3</sub>N (62,0 µL, 0,45 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 minutos e o produto foi lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 130 mg (74%) do intermediário desejado. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 434.

[00393] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({3-cloro-5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)pentanodióico. 2,6-diamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona (41,5 mg, 0,33 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (27,7 mg, 0,33 mmol) e NaI (179 mg, 1,20 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de dietil (2S)-2-[[3-cloro-5-[(2-cloroacetil)amino]piridina-2-carbonil]amino]pentanodioato (130 mg, 0,30 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foi adicionado à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 524 (éster intermediário). O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 25 mg (18%) do composto título. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 468; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,38 (br. s., 2 H), 10,47 (s, 1 H),

9,99 (br. s., 1 H), 8,75 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 8,70 (d,  $J=2,2$  Hz, 1 H), 8,29 (d,  $J=2,1$  Hz, 1 H), 6,12 (br. s., 2 H), 5,97 (br. s., 2 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,27 - 2,38 (m, 2 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H).

Exemplo 20: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-metilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico



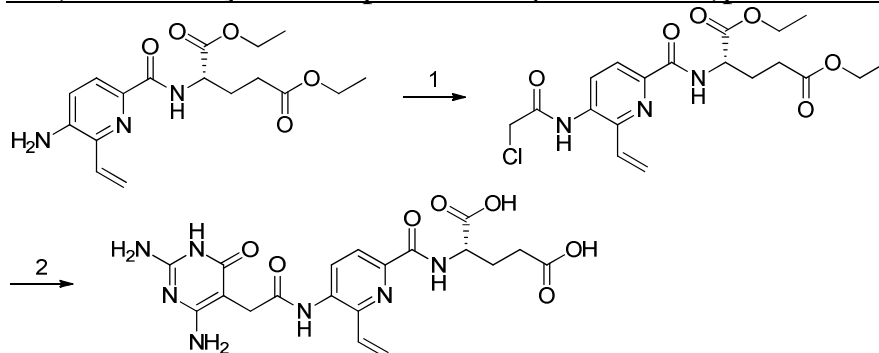
1) Cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt.

[00394] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-3-metilpiridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (45,0 µL, 0,57 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-3-metilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 6, 174 mg, 0,52 mmol), Et<sub>3</sub>N (79,0 µL, 0,57 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 min e o produto foi lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 160 mg (75%) do intermediário desejado. [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  414

[00395] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-metilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico. 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (53,6 mg, 0,43 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (35,7 mg, 0,43 mmol) e NaI (232 mg, 1,55 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-3-metilpiridin-2-il}formamido}pentanodioato (160 mg, 0,39 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  504 (éster intermediário).

O material resultante foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 25 mg (14%) do composto título.  $[M+H]^+$   $m/z$  448;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,35 (br. s., 2 H), 10,28 (s, 1 H), 9,98 (br. s., 1 H), 8,67 (dd,  $J=2,4$ , 0,3 Hz, 1 H), 8,65 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 7,93 (dd,  $J=2,3$ , 0,6 Hz, 1 H), 6,10 (br. s., 2 H), 5,95 (br. s., 2 H), 4,41 (td,  $J=8,6$ , 4,8 Hz, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H).

Exemplo 21: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-etenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico



1) Cloreto de 2-cloroacetila,  $Et_3N$ , DCM, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona,  $NaHCO_3$ , NaI, DMF, rt.

[00396] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-etenilpiridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (43,0  $\mu$ L, 0,53 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-etenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 5, 155 mg, 0,44 mmol),  $Et_3N$  (74,0  $\mu$ L, 0,57 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 minutos e o produto foi lavado com  $Na_2CO_3$  diluído. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 116 mg (61%) do intermediário desejado.  $[M+H]^+$   $m/z$  426

[00397] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-etenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico. 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (37,8 mg, 0,30 mmol),  $NaHCO_3$  (25,2 mg, 0,30 mmol) e NaI (163 mg, 1,09 mmol) foi adicionado a uma

solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[[5-(2-cloroacetamido)-6-etenilpiridin-2-il]formamido]pentanodioato (116 mg, 0,27 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida.  $[M+H]^+$   $m/z$  516 (éster intermediário). O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 11 mg (9%) do composto título.  $[M+H]^+$   $m/z$  460;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,42 (br. s., 2 H), 10,23 (br. s., 1 H), 10,13 (s, 1 H), 8,75 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 8,30 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,18 (dd,  $J=16,7, 10,7$  Hz, 1 H), 6,67 (dd,  $J=16,7, 2,2$  Hz, 1 H), 6,15 (br. s., 2 H), 6,10 (br. s, 2 H), 5,56 - 5,62 (m, 1 H), 4,48 (td,  $J=8,6, 4,8$  Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H sob o pico da água), 2,27 - 2,36 (m, 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H).

Exemplo 22: Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il]formamido]butanodióico

[00398] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,20 mmol) e 1,4-dimetil (2S)-2-aminobutanodioato cloridrato (58 mg, 0,29 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (10 mg, 12%, 2 etapas). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  421;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,55 (br, s, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H), 9,26 (br. s., 1 H), 8,63 - 8,83 (m, 2 H), 8,09 (d,  $J=6,9$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 6,93 (br. s., 1 H), 6,58 (br. s., 2 H), 6,23 (br. s., 2 H), 4,78 (dt,  $J=8,4, 5,6$  Hz, 1 H), 2,78 - 2,92 (m, 2 H).

Exemplo 23: Ácido (2S)-2-[(4S)-4-carbóxi-4-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il]formamido]butanamido]



pentanodióico

[00399] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino} piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,20 mmol) e 1,5-dietil (2S)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato cloridrato (Intermediário 14, 75 mg, 0,20 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (2 mg, 2%, 2 etapas). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 564; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,57 (br. s., 3 H), 11,11 (br. s., 1 H), 9,40 - 9,71 (m, 1 H), 8,73 (br. s., 1 H), 8,61 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,04 - 8,17 (m, 2 H), 7,93 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 6,59 - 7,56 (m, 5 H), 4,43 (td, *J*=8,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,08 - 4,26 (m, 1 H), 2,11 - 2,31 (m, 5 H), 1,86 - 2,04 (m, 2 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H).

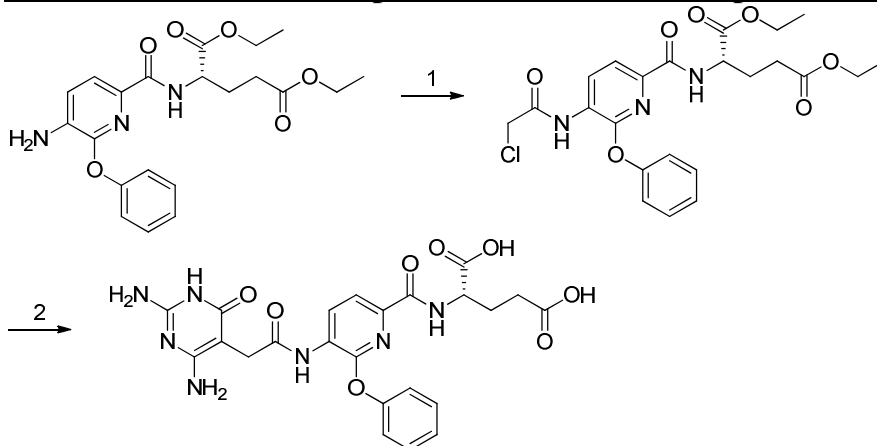
Exemplo 24: Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico

[00400] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir de cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato (Intermediário 2, 45 mg, 0,14 mmol) e ácido 5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridina-2-carboxílico (Intermediário 3, 54 mg, 0,19 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (22 mg, 33%, 2 etapas). O grupo protetor de tetrazol foi removido na mesma etapa como a hidrólise do éster após agitar em rt por 18 horas. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 477; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 15,98 (br. s., 1 H), 12,91 (br. s., 1 H), 10,00 (br. s., 1 H), 9,49 (br. s., 1 H), 8,68 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,38 - 8,59 (m, 1 H), 8,04 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H), 6,97 (br. s., 1 H), 6,20 (br. s., 2 H), 6,00 (br. s., 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 2,84 - 3,03 (m, 2 H), 2,13 - 2,42 (m, 2 H).

Exemplo 25: Ácido (2R)-2-[(4S)-4-carboxi-4-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanamido]pentanodióico

[00401] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do ácido 5-{[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino} piridina-2-carboxílico (Intermediário 1, 60 mg, 0,20 mmol) e cloridrato de 1,5-dietil (2R)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato (Intermediário 13, 80 mg, 0,23 mmol), para gerar o composto título como um sólido branco (11 mg, 10%, 2 etapas). LCMS  $[M+H]^+$   $m/z$  564;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,51 (br. s., 3 H), 10,08 (br. s., 1 H), 9,15 (br. s., 1 H), 8,71 (br. s., 1 H), 8,53 - 8,64 (m, 1 H), 8,03 - 8,19 (m, 2 H), 7,92 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 6,87 (br. s., 1 H), 6,28 (br. s., 2 H), 6,02 (br. s., 2 H), 4,43 (td,  $J=8,4, 4,4$  Hz, 1 H), 4,04 - 4,26 (m, 1 H), 2,07 - 2,31 (m, 5 H), 1,83 - 2,06 (m, 2 H), 1,63 - 1,78 (m, 1 H).

Exemplo 26: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenóxi-piridin-2-il}formamido)pentanodióico



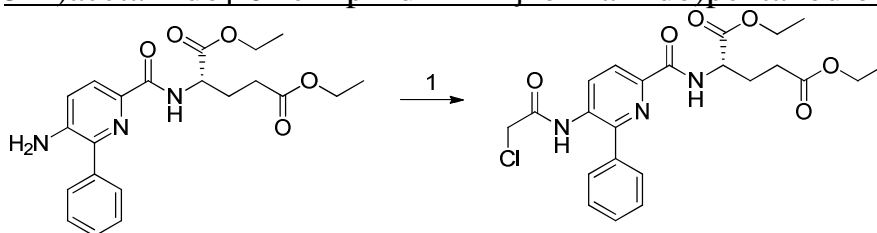
1) Cloreto de 2-cloroacetila,  $Et_3N$ , DCM, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona,  $NaHCO_3$ , NaI, DMF, rt.

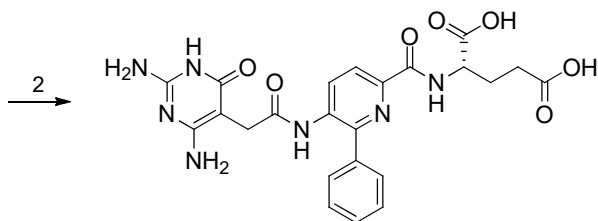
[00402] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-fenóxi-piridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (25,0  $\mu$ L, 0,32 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-fenóxi-piridin-2-il}formamido}pentanodioato (Intermediário 7, 120 mg, 0,29 mmol),  $Et_3N$  (44,0  $\mu$ L, 0,32 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 min e o produto foi lavado com  $Na_2CO_3$  diluído. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 95 mg (67%) do intermediário desejado.  $[M+H]^+$   $m/z$

492.

[00403] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenóxipiridin-2-il}formamido)pentanodióico. 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (26,8 mg, 0,21 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (17,9 mg, 0,21 mmol) e NaI (116 mg, 0,77 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-fenóxipiridin-2-il}formamido}pentanodioato (95,0 mg, 0,19 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 582 (éster intermediário). O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em pressão reduzida. Isto forneceu 11 mg (11%) do composto título [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 526; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,82 - 13,60 (m, 2 H), 10,20 (br, s., 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 6,14 (br. s., 2 H), 6,11 (br, s, 2 H), 4,35 (td, *J*=7,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H), 1,74 - 1,86 (m, 1 H).

Exemplo 27: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico





1) cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt; 2) 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt.

[00404] Etapa 1: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-fenilpiridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (27.0 µL, 0,34 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-fenilpiridin-2-il)formamido]pentanodioato (Intermediário 8, 122 mg, 0,31 mmol), Et<sub>3</sub>N (47,0 µL, 0,34 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 min. e o produto foi lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida. Isto forneceu 101 mg (69%) do intermediário desejado. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 476.

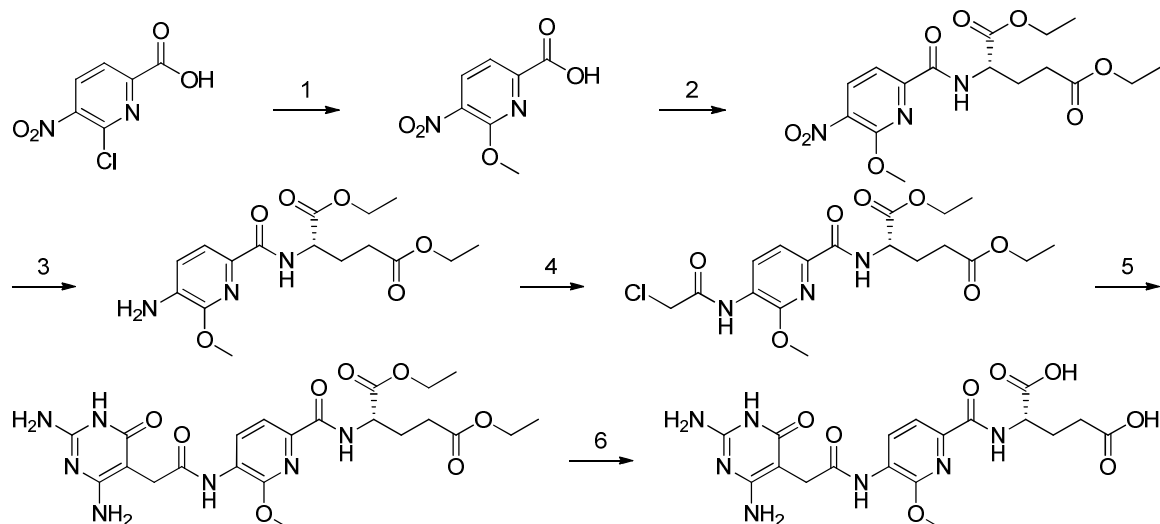
[00405] Etapa 2: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico. 2,6-diamino-3,4-di-hidropirimidin-4-ona (29,4 mg, 0,23 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (19,6 mg, 0,23 mmol) e NaI (127 mg, 0,85 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-fenilpiridin-2-il}formamido}pentanodioato (101 mg, 0,21 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 566 (Éster intermediário). O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,6 mL) e NaOH 5M (0,2 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (0,5 mL). 1 gota de HCl foi adicionada ao filtrado e mais produto foi coletado. Os materiais foram secos a vácuo. Isto forneceu 11 mg (10%) do composto título. [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 510; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,30 (br. s., 2 H), 9,94 (br. s., 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 8,00

(d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 7,42 - 7,52 (m, 3 H), 6,15 (br. s., 2 H), 6,03 (br. s, 2 H), 4,49 (td,  $J=8,6$ , 4,9 Hz, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 2,23 - 2,33 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H).

Exemplo 28: Ácido (2S)-2-[(4S)-4-carboxi-4-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)butanamido]pentanodióico

[00406] HATU (105 mg, 0,276 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridina-2-carboxílico (Intermediário 9, 70 mg, 0,23 mmol), 1,5-dietil (2S)-2-[(4S)-4-amino-5-metóxi-5-oxopentanamido]pentanodioato cloridrato (Intermediário 14, 96,9 mg, 0,25 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,193 mL, 1,39 mmol) e DMSO (2 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por 2 horas. MeOH (2 mL) e HCl 12M (0,2 mL) foram adicionados e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em pressão reduzida.  $[M+H]^+$   $m/z$  633 (éster intermediário). O material foi dissolvido em uma mistura de água (1,5 mL) e NaOH 5M (0,3 mL), e a reação foi agitada por 30 minutos. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (0,3 mL) e seco em pressão reduzida e em um forno a vácuo (40 °C por toda a noite). Isto forneceu 20 mg (13%) do composto título.  $[M+H]^+$   $m/z$  563; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,56 (br. s., 2 H), 10,43 (s, 1 H), 10,07 (br. s., 1 H), 8,82 - 8,88 (m, 1 H), 8,67 (d,  $J=7,9$  Hz, 1 H), 8,19 (dd,  $J=8,7$ , 2,4 Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 1 H), 6,16 (br. s., 2 H), 5,95 (br. s, 2 H), 4,39 (td,  $J=8,3$ , 4,3 Hz, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,06 - 2,30 (m, 5 H), 1,85 - 2,04 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H).

Exemplo 29: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxipiridin-2-il}formamido)pentanodióico



1) NaOMe, NaI, rt; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU, Et<sub>3</sub>N, THF, rt; 3) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH, 90 °C; 4) cloreto de 2-cloroacetila, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt; 5) 2,4-diamino-1H-pirimidin-6-ona, NaHCO<sub>3</sub>, NaI, DMF, rt; 6) NaOH 1N, rt.

[00407] Etapa 1: Ácido 6-metóxi-5-nitropiridina-2-carboxílico. Em um tubo de reação sob atmosfera de N<sub>2</sub>, ácido 6-cloro-5-nitropiridina-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em MeOH (3 mL) e 25% em peso de NaOMe em MeOH (50 µL, 2,2 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em rt por 12 horas. A reação foi monitorada por LCMS e após finalização, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) e EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi acidificada usando HCl 1N (pH 4-5), e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrada para prover composto bruto que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento 130 mg (88%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 199.

[00408] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[(6-metóxi-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato. Ácido 6-Metóxi-5-nitropiridina-2-carboxílico (130 mg, 0,66 mmol), Et<sub>3</sub>N (146 mg, 1,9 mmol) e TBTU (321 mg, 0,984 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato (236 mg, 0,94 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com

água e extraído com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer produto bruto que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 180 mg (71%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 384.

[00409] Etapa 3: 1,5-dietil 2-[(5-amino-6-ciclopropoxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (634 mg, 2,8 mmol) foi adicionado em uma solução de 1,5-dietil (2S)-2-[(6-metóxi-5-nitropiridin-2-il)formamido]pentanodioato (180 mg, 0,47 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 1 hora. Após finalização, a mistura foi resfriada em rt e os voláteis foram removidos. O resíduo foi a seguir diluído com água (10 mL) e DCM (20 mL). NaHCO<sub>3</sub> saturado foi adicionado até a solução se tornar básica (pH 8-9). O precipitado foi filtrado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas em pressão reduzida para prover produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna rápida (sílica gel, 5% de DCM em MeOH) para fornecer o produto puro como sólido esbranquiçado. Rendimento 120 mg (72%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 354.

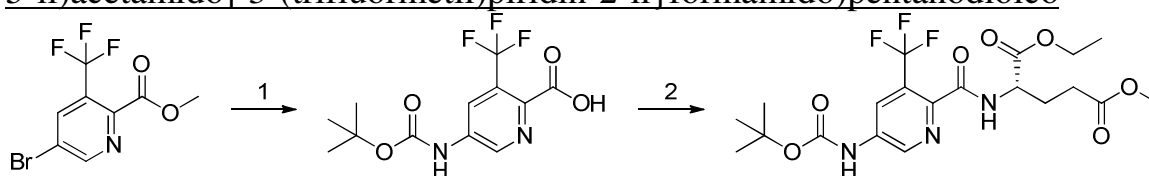
[00410] Etapa 4: 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-6-metoxipiridin-2-il}formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (42 mg, 0,37 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-[(5-amino-6-ciclopropoxipiridin-2-il)formamido]pentanodioato (120 mg, 0,34 mmol), Et<sub>3</sub>N (41 mg, 0,41 mmol) e DCM (4 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 min e o produto foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida para prover produto bruto, que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 140 mg (95%), [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 430.

[00411] Etapa 5: 1,5-dietil (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxipiridin-2-il}formamido)

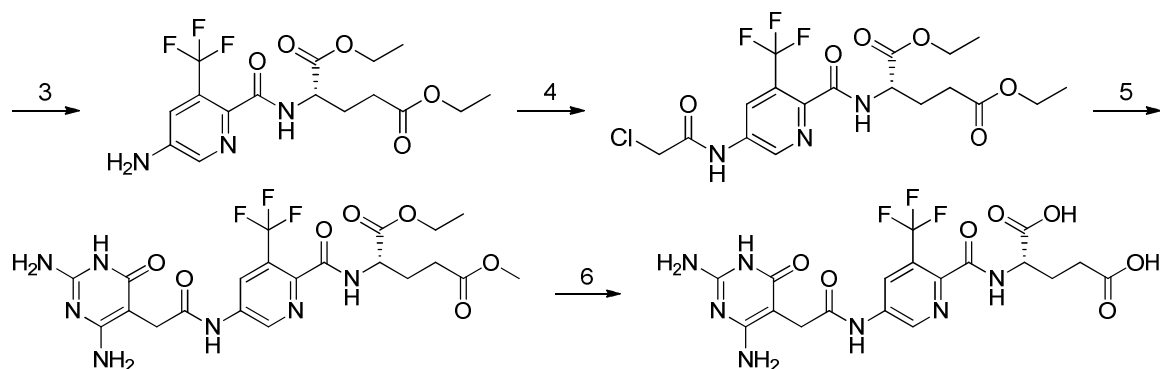
pentanodioato. 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona (45 mg, 0,36 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (30 mg, 0,36 mmol) e NaI (193 mg, 1,3 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-([5-(2-cloroacetamido)-6-metoxipiridin-2-il]formamido)pentanodioato (140 mg, 0,32 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos para fornecer produto puro. Rendimento 96 mg (56%), [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 520.

[00412] Etapa 6: Ácido (2S)-2-([5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxipiridin-2-il]formamido)pentanodióico. No frasco da reação, 1,5-dietil (2S)-2-([5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxipiridin-2-il]formamido)pentanodioato (0,096 g, 0,19 mmol) foi suspenso em água (1 mL) e um NaOH 1N (1,1 mL, 1,1 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 30 minutos. HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4) e a mistura foi agitada por mais 30 minutos, antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido. Rendimento 45 mg (52%), [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 464; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,50 (br. s., 1H), 10,20 (br. s., 1H), 9,66 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,15 (br, s, 2H), 6,07 (br. s., 2H), 4,44 (td, *J*=8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H).

Exemplo 30: Ácido (2S)-2-([5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido)pentanodióico







1) (i) Terc-butil carbamato,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , XPhos,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dioxano, 90 °C; (ii) NaOH 1N, rt; 2) 1,5-HCl de dietil (2S)-2-aminopentanodioato, TBTU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, rt; 3) DCM, TFA, rt; 4) cloreto de 2-cloroacetila,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, rt; 5) 2,4-diamino-1H-pirimidin-6-ona,  $\text{NaHCO}_3$ , NaI, DMF, rt; 6) NaOH 1N, rt.

[00413] Etapa 1: Ácido 5-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-3-(trifluormetil)piridina-2-carboxílico. Em um tubo tampado sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , metil 5-bromo-3-(trifluormetil)piridina-2-carboxilato (250 mg, 0,64 mmol), t-butil carbamato (123 mg, 0,77 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  em pó seco (344 mg, 0,77 mmol), XPhos (40 mg, 0,06 mmol), e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 mg, 0,03 mmol). Dioxano seco (4 mL) foram então adicionados e a mistura foi aquecida a 90 °C por 3 horas. A reação foi monitorada por LCMS e após o consumo completo de brometo de arila o aquecimento foi finalizado, e a mistura de reação resfriou naturalmente em rt. NaOH 1N (3 mL) foi então adicionado e a agitação continuou por mais uma hora. A mistura de reação foi a seguir diluída com água e EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada e descartada. A camada aquosa foi acidificada usando HCl 1N (pH 4-5) e a seguir extraída com DCM (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrada para prover produto bruto que foi usado na etapa a seguir sem purificação. Rendimento 226 mg (83%). LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  307.

[00414] Etapa 2: 1,5-dietil (2S)-2-[[5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido]pentanodioato. Ácido 5-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-3-(trifluormetil)piridina-2-carboxílico (226 mg, 0,74 mmol), trietilamina (164 mg, 2,2 mmol) e TBTU (361 mg, 1,1 mmol) foram dissolvidos em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 10 minutos. 1,5-HCl de dietil

(2S)-2-aminopentanodioato (265 mg, 1,1 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por toda a noite. Após finalização da reação, os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram para oferecer produto bruto que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 328 mg (90%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 492.

[00415] Etapa 3: 1,5-dietil (2S)-2-{[5-amino-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido}pentanodioato. O resíduo bruto de 1,5-dietil (2S)-2-{[5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido}pentanodioato (328 mg, 0,67 mmol) foi dissolvido em 1:1 DCM:TFA (5 mL) e agitado em rt por 1 hora. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida e dividida entre NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (até pH 8-9) e DCM (40 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada, e purificada por cromatografia de sílica gel (6% MeOH em DCM) para prover o produto puro como sólido branco. Rendimento 250 mg (95%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 392.

[00416] Etapa 4: 1,5-dietil (2S)-2-{[5-(2-cloroacetamido)-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido}pentanodioato. Cloreto de 2-cloroacetil (87 mg, 0,77 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{[5-amino-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido}pentanodioato (250 mg, 0,64 mmol), Et<sub>3</sub>N (77 mg, 0,77 mmol) e DCM (5 mL) em rt. A reação foi agitada por 5 min. e o produto foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> diluído. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removida em pressão reduzida para prover produto bruto, que foi usado sem purificação na etapa a seguir. Rendimento 290 mg (96%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 468.

[00417] Etapa 5: 1,5-dietil (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluormetil)piridin-2-il]formamido)pentanodioato. 2,4-Diamino-1H-pirimidin-6-ona (86 mg, 0,68 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (57 mg, 0,68 mmol) e NaI (367 mg, 2,5 mmol) foram adicionados a

uma solução agitada de 1,5-dietil (2S)-2-{{5-(2-cloroacetamido)-3-(trifluormetil)piridin-2-il}formamido}pentanodioato (290 mg, 0,62 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado em rt por toda a noite. MeOH (3 mL) e HCl 1M (0,4 mL) foram adicionados à mistura, e o produto foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos para fornecer o produto puro como sólido branco. Rendimento 160 mg (46%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 558.

[00418] Etapa 6: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluormetil)piridin-2-il}formamido)pentanodióico. No frasco da reação 1,5-dietil (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluormetil)piridin-2-il}formamido)pentanodioato (0,160 g, 0,28 mmol) foi suspenso em água (1 mL), e NaOH 1N (1,72 mL, 1,7 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 30 minutos. HCl 1N foi adicionado até a solução se tornar acídica (pH 3-4), e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes do precipitado ser coletado por filtração. O sólido foi lavado sequencialmente com água (2 mL) e CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Após secagem, o composto título foi obtido. Rendimento 78 mg (54%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 502; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,45 (br. s., 1H), 10,56 (s, 1H), 9,96 (br. s., 1H), 8,98 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,57 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,09 (br. s., 2H), 5,95 (br. s., 2H), 4,33 - 4,47 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,26 - 2,37 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 1H), 1,82 - 1,98 (m, 1H).

Exemplo 31: Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]-3-metilbutanóico

[00419] Preparado de acordo com o procedimento geral A, a partir do Intermediário 3. Ácido 5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}-3-fluorpiridina-2-carboxílico (Intermediário 3) (72 mg; 0,223 mmol) foi suspenso em DMSO (2 mL), a seguir sonificado por ca 1h. A suspensão fina foi tratada com uma solução de base de Hunig (193 µL; 1,12

mmol), EDCI (64 mg; 0,33 mmol), HOBt (45 mg; 0,334 mmol) e cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato (52 mg; 0,297 mmol) em DMSO (1 mL), e a seguir agitada por toda a noite em temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada e o produto purificado por HPLC preparativa para obter metil (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino)-3-fluorpiridin-2-il]formamido]-3-metilbutanoato como um sólido sem cor, que foi dissolvido em NaOH 1M(aq) (1,2 mL) e agitado em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da mistura foi então ajustado por tratamento com HCl(aq) 2 M. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água (1 mL) para fornecer o composto título. Rendimento 39 mg (42%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> m/z 423; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,95 (br s, 1 H), 10,00 (br s, 1 H), 8,45 (br s, 1 H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 7,35 – 6,86 (br m, 2H), 6,20 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,93 (m, 6H).

Exemplo 32: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico

[00420]      Ácido      5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridina-2-carboxílico (Intermediário 15, 60 mg, 0,19 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-4-[1-(2-cianoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]butanoato (Intermediário 2 54 mg, 0,20 mmol) e base de Hünigs (0,20 mL, 0,93 mmol) foram dissolvidos em DMSO (2 mL). EDCI (54 mg, 0,28 mmol) e HOBt (38 mg, 0,28 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em rt por toda a noite. MeOH (1 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada com HPLC preparativa acídica para obter o éster intermediário. NaOH 1M (1 mL) e água (2 mL) foram adicionados ao material e a reação foi agitada por 1 hora a 35 °C. HCl 2M foi adicionado até pH ~2. O produto foi coletado por filtração e lavado com água (3 mL) para gerar o composto título como um sólido branco (36 mg, 40%). LCMS

[M+H]<sup>+</sup> 476; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 16,00 (br. s., 1 H), 12,91 (br. s., 1 H), 10,61 (s, 1 H), 10,00 (br. s., 1 H), 8,77 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,59 - 8,64 (m, 1 H), 8,11 (dd, *J*=13,4, 1,9 Hz, 1 H), 6,13 (br. s., 2 H), 5,98 (br. s., 2 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H).

Exemplo 33: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-fenilpropanóico

[00421] HATU (40 mg, 0,11 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxílico (Intermediário 15, 26 mg, 0,081 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato (21 mg, 0,097 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,045 mL, 0,32 mmol) e DMSO (2 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 2 horas em rt. O éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em um rotavapor. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 484. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL) e a reação foi agitada por 5 minutos em rt. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e MeCN (0,2 mL), e seco em um forno a vácuo (40 °C) por toda a noite. Isto forneceu 16 mg (42%) do composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 470; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,98 (br. s., 1 H), 10,69 (s, 1 H), 10,18 (br. s., 1 H), 8,57 - 8,61 (m, 1 H), 8,54 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J*=13,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 5 H), 6,35 (br. s., 2 H), 6,07 (br. s., 2 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 3,10 - 3,23 (m, 2 H).

Exemplo 34: Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-metilbutanóico

[00422] HATU (41 mg, 0,11 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridina-2-carboxílico (Intermediário 15, 27 mg, 0,084

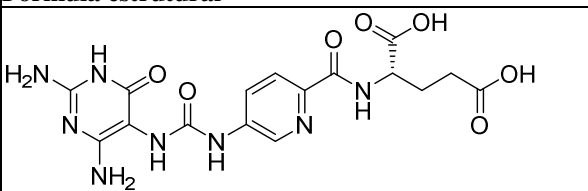
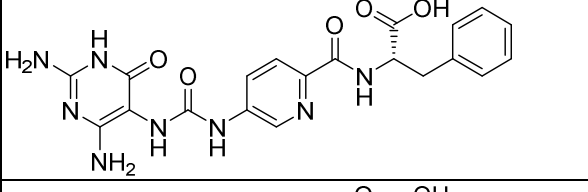
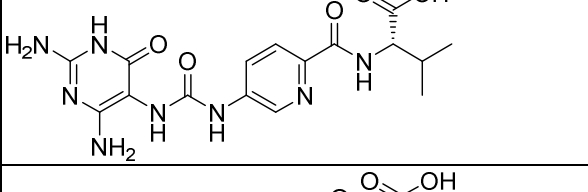
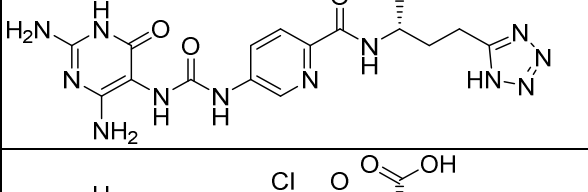
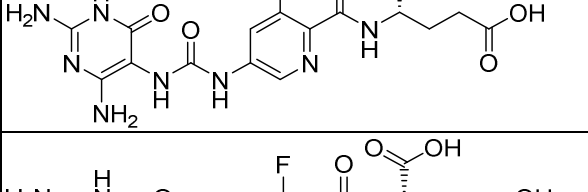
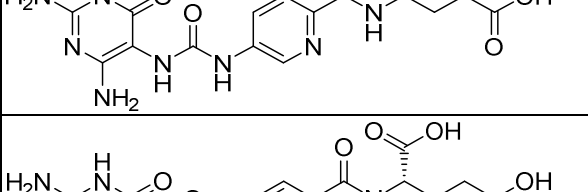
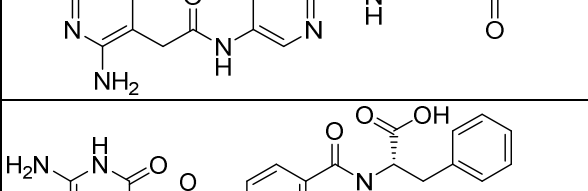
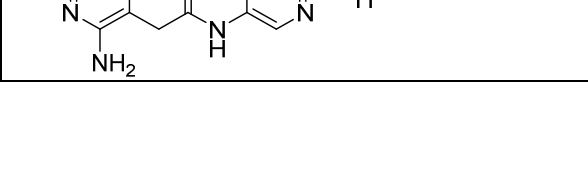
mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato (17 mg, 0,10 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,047 mL, 0,34 mmol) e DMSO (2 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 3 horas em rt. O éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em um rotavapor. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 436. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL) e a reação foi agitada por 5 minutos em rt. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e MeCN (0,2 mL) e seco em um forno a vácuo (40 °C) por toda a noite. Isto forneceu 6 mg (17%) do composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 422; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,93 (br. s., 1 H), 10,63 (s, 1 H), 10,01 (br. s., 1 H), 8,55 - 8,60 (m, 1 H), 8,32 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J*=13,4, 1,9 Hz, 1 H), 6,14 (br. s., 2 H), 5,99 (br. s., 2 H), 4,33 (dd, *J*=8,6, 5,4 Hz, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 0,86 - 0,98 (m, 6 H).

Exemplo 35: Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino)-3-fluorpiridin-2-il]formamido]-3-fenilpropanóico

[00423] HATU (59 mg, 0,16 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino)-3-fluorpiridina-2-carboxílico (Intermediário 3, 50 mg, 0,16 mmol), cloridrato de metil (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato (40 mg, 0,19 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,086 mL, 0,62 mmol) e DMSO (2 mL). A reação foi agitada em um tubo tampado por 3 horas em rt. O éster intermediário foi purificado por HPLC preparativa acídica. As frações puras foram combinadas e os solventes foram removidos em um rotavapor. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 485. O material foi dissolvido em uma mistura de água (1 mL) e NaOH 5M (0,2 mL) e a reação foi agitada por 5 minutos em rt. O pH foi ajustado em ~2 com HCl 1M e o produto foi coletado por filtração, lavado com água (1 mL) e seco em um forno a vácuo (40 °C) por toda a noite. Isto forneceu 5 mg (7%) do composto título. LCMS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 471; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

ppm 12,96 (br. s., 1 H), 10,00 (br. s., 1 H), 9,55 (br. s., 1 H), 8,31 - 8,55 (m, 2 H), 8,01 (d,  $J=13,7$  Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 5 H), 6,99 (br. s., 1 H), 6,21 (br. s., 2 H), 5,97 (br. s., 2 H), 4,65 (td,  $J=7,9, 5,5$  Hz, 1 H), 3,09 - 3,23 (m, 2 H).

Tabela 1: Nome químico e fórmula estrutural dos exemplos 1-35.

Ex.	Nome químico	Fórmula estrutural
1	Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]pentanodióico	
2	Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-3-fenilpropanóico	
3	Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-3-metilbutanóico	
4	Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico	
5	Ácido (2S)-2-[(3-cloro-5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]pentanodióico	
6	Ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]-3-fluorpiridin-2-il)formamido] pentanodióico	
7	Cloridrato do ácido (2S)-2-(5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il)formamido]pentanodióico	
8	Ácido (2S)-2-(5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il)formamido]-3-fenilpropanóico	

Ex.	Nome químico	Fórmula estrutural
9	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico	
10	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)pentanodióico	
11	Ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]propanóico	
12	Ácido (2S)-2-cicloexil-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]acético	
13	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)-3-metilbutanóico	
14	Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]-4-fenilbutanóico	
15	Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]-2-fenilacético	
16	Ácido (2S)-4-[(benzenossulfonyl)carbamoil]-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]butanóico	
17	Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]hexanodióico	
18	Ácido (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino}piridin-2-il)formamido]pentanodióico	



Ex.	Nome químico	Fórmula estrutural
19	Ácido (2S)-2-({3-cloro-5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)pentanodióico	
20	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-metilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico	
21	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-etenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico	
22	Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanodióico	
23	Ácido (2S)-2-[(4S)-4-carboxi-4-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanamido]-pentanodióico	
24	Ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico	
25	Ácido (2R)-2-[(4S)-4-carboxi-4-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanamido]-pentanodióico	
26	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenóxi}piridin-2-il}formamido)pentanodióico	
27	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenil}piridin-2-il}formamido)pentanodióico	

Ex.	Nome químico	Fórmula estrutural
28	Ácido (2S)-2-[(4S)-4-carboxi-4-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)butanamido]-pentanodióico	
29	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxipiridin-2-il}formamido)pentanodióico	
30	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluorometil)piridin-2-il}formamido)pentanodióico	
31	Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino)-3-fluorpiridin-2-il}formamido]-3-metilbutanóico	
32	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico	
33	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-fenilpropanóico	
34	Ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-metilbutanóico	
35	Ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil}amino)-3-fluorpiridin-2-il}formamido]-3-fenilpropanóico	

## Ensaio Biológicos

### Exemplo biológico 1: Inibição de MTHFD2

[00424] Para determinar o valor de  $IC_{50}$  de um composto, uma curva dose-resposta de concentração 11, com diferença de 3 vezes na concentração entre pontos de ensaio, foi gerada usando um dispensador acústico (manipulador de líquido Echo 550, Labcyte). Cada ponto de ensaio foi

realizado em duplicata e o ensaio foi realizado em uma placa Proxi Plus branca de 384 poços (6008280, PerkinElmer). DMSO foi usado como controle negativo. A diluição seriada em DMSO, da solução estoque do composto DMSO, foi criada dispensando a partir de uma **microplaca com baixo volume morto de 384 poços (LP-0200, Labcyte)** e uma **microplaca de polipropileno de 384 poços 2.0 (PP-0200, Labcyte)**. Um total de 2,5  $\mu\text{L}$  de MTHFD2 foi pré-incubado com composto ou DMSO por 10 minutos. A reação enzimática foi iniciada adicionando 2,5  $\mu\text{L}$  de folitixorina (F680350, Toronto Research Chemicals). Para controle geral, 5  $\mu\text{L}$  de tampão foram adicionados ao poço. As concentrações finais dos componentes no ensaio foram 3,4 nmol/L de MTHFD2, 5  $\mu\text{mol/L}$  de folitixorina e 250  $\mu\text{mol/L}$  de  $\text{NAD}^+$ . As concentrações finais de todos os reagentes em um volume de ensaio total de 5  $\mu\text{L}$  por poço foram Tris-HCl 50 mmol/L em pH 8,0, NaCl 100 mmol/L,  $\text{MgCl}_2$  5 mmol/L,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  25 mmol/L em pH 8,0, Tween-20 0,005% (v/v), e 2-mercaptoetanol 2 mmol/L. Após tempo de reação de 15 minutos, 5  $\mu\text{L}$  de reagente de detecção NAD(P)H-Glo (G9061 ou G9062, Promega) foram dispensados em todos os poços e a placa foi incubada por 60 minutos. A luminescência foi medida em um leitor de placas (Envision, PerkinElmer ou Sense, Hidex). O sinal de luz produzido é proporcional à quantidade de NAD(P)H na amostra. Os valores de  $\text{IC}_{50}$  foram determinados ajustando um modelo de curva sigmoideal de quatro parâmetros usando XLfit (IDBS). Os valores de  $\text{IC}_{50}$  relatados são a média de pelo menos 3 medições independentes.

Tabela 2: Dados de inibição de MTHFD2 obtidos para os compostos de exemplo listados a seguir, expressos como valores  $\text{IC}_{50}$ .

Número do exemplo	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	24
2	68
3	19
4	12
5	15
6	10
7	154
8	312

Número do exemplo	IC <sub>50</sub> (nM)
9	53
10	49
11	46
12	17
13	103
14	36
15	23
16	11
17	32
18	3
19	72
20	913
21	298
22	195
23	43
24	3
25	30
26	14
27	65
28	92
29	44
30	1.102
31	8
32	13
33	92
34	60
35	5

*Exemplo biológico 2: Ensaio de viabilidade de célula de câncer*

[00425] Células HL-60 (células de leucemia promielocítica humana) foram semeadas em uma placa de 384 poços, em uma densidade de 2.000 células por poço em 50 µL de meio de indução, e tratadas com veículo (DMSO) ou uma faixa de concentração de 11 pontos com diluição de 3 vezes em concentração de composto. Cada ponto de ensaio foi realizado em duplicata. Poços sem células, mas com DMSO, foram usados como controles negativos. As células foram deixadas para proliferar por um período de 96 horas, em uma incubadora a 37 °C e CO<sub>2</sub> 5%, seguido por uma adição de 10 µL de sal de resazurina sódica 60 µg/mL (199303, Sigma-Aldrich) dissolvidos em DPBS (14190, Gibco). Após 4 horas de incubação a 37 °C e CO<sub>2</sub> 5%, o sinal fluorescente foi medido usando um comprimento de onda de excitação de 544 nm, e um tamanho de onda de emissão de 595 nm em um leitor de placa Hidex Sense. As placas de célula foram incubadas em caixas com lenços de papel úmido para evitar evaporação. Todas as adições, exceto o

composto e DMSO, foram realizadas usando o Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific). DMSO e compostos foram pré-dispensados com um manipulador de líquido Echo 550 (Labcyte) em placas de 384 poços, negras, de fundo claro, tratadas com TC e estéreis (3764, Corning). O meio de crescimento consistiu em RPMI 1640 GlutaMAX (61870, Gibco), FBS 10% (v/v) (10500, Gibco), e P/S 1% (v/v) (15070, Gibco). O meio de indução consistiu em RPMI 1640 GlutaMAX (61870, Gibco), FBS 5% (v/v) (10500, Gibco), e P/S 1% (v/v) (15070, Gibco). Os valores de  $EC_{50}$  foram determinados ajustando um modelo de curva sigmoidal de quatro parâmetros, usando XLfit (IDBS). Os valores de  $EC_{50}$  relatados são a média de pelo menos 3 medições independentes.

Tabela 3: Dados de inibição da proliferação de célula HL60 obtidos para os compostos do exemplo listados a seguir, expressos como valores  $EC_{50}$ .

Número do exemplo	$EC_{50}$ (nM)
1	75
2	10
3	31
4	24
5	93
6	100
7	17
8	62
9	35
10	14
11	37
12	7
13	215
14	187
15	470
16	197
17	200
18	45
19	8
20	34
21	8.618
22	12.835
23	835
24	2
25	1.937
26	6.191
27	2.769
28	22
29	1.121
30	161
31	20
32	10

Número do exemplo	EC <sub>50</sub> (nM)
33	24
34	177
35	20

Exemplo biológico 3: Ensaio de viabilidade de célula T

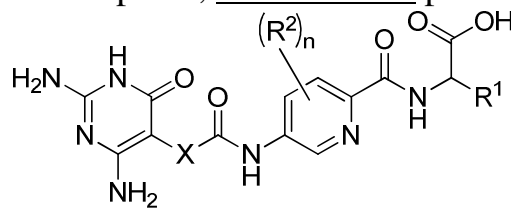
[00426] Os linfócitos T do sangue periférico de doadores saudáveis foram enriquecidos usando coquetel de enriquecimento de célula T humana RosetteSep (StemCell Technologies), de acordo com as instruções do fabricante. Após enriquecimento, o sangue foi diluído 1:1 com PBS (Life Technologies) e colocado em camadas no topo de Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare), a seguir centrifugado 800 g, 30 min, sem travas. As células T purificadas foram coletadas na interface entre o plasma e o Ficoll-Paque, lavadas duas vezes em PBS, a seguir cultivadas em RPMI 1640 (Life Technologies) suplementado com plasma AB de humano do sexo masculino inativado pelo calor 10% (Sigma-Aldrich), 100 unidades/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (Gibco) a 37 °C e CO<sub>2</sub> 5%. Por doador, metade das células T isoladas foram ativadas em cultura usando *Human T-Activator CD3/CD28 Dynabeads* (Gibco) por 48 horas. Compostos de teste foram dissolvidos em DMSO, a seguir dispensados em placas de 96 poços de fundo plano e claro, tratadas com TC (Corning) usando um dispensador digital D300e (Tecan) em poços em triplicata para cada concentração (10 µM, 1 µM, 100 nM, e 10 nM). Após ativação, tanto as células em repouso quanto ativadas foram contadas com 0,4% de solução de azul tripano (BioRad), usando um contador de célula automatizado TC20 (BioRad), e semeadas nas placas do composto em uma densidade por poço de 60.000 células para as células ativadas, ou 150.000 células para as células em repouso. A viabilidade de célula T foi determinada após 3, 4 ou 7 dias de incubação adicionando 10 µg/mL de resazurina (Sigma), e medindo a conversão para resorufina em 595 nm após 4 horas. Os resultados obtidos são mostrados na figura 1, da maneira aqui provida e descrita.

Exemplo biológico 4: níveis de expressão de proteína MTHFD2 em células T

[00427] Os lisados de células totais das células em repouso e T ativadas foram obtidos solubilizando as células em tampão de lise NP-40 resfriado no gelo: Tris-HCl 100 mM pH 8, NaCl 150 mM, NP-40 1%, inibidores de protease completos (Roche), inibidores de fosfatase Halt (Thermo Scientific). As amostras foram sonicadas no gelo por ciclos de 3 x 10 segundos, em 100% de amplitude e 50% de pulso, e a seguir centrifugadas por 15 minutos a 4 °C. A fração do sobrenadante foi usada para quantificação de proteína usando kit de ensaio de proteína Pierce BCA (Thermo Scientific). Por amostra, 20 µg de proteína foram misturados com tampão de amostra NuPage LDS e agente de redução da amostra NuPage (Invitrogen), incubados a 70 °C por 10 minutos, preenchidos em um gel pré-montado Mini-PROTEAN TGX (BioRad), e separados em tampão TGS 1x por 75 minutos em 120 V. As proteínas foram manchadas usando o kit de transferência Trans-Blot Turbo Nitrocelulose (BioRad). A mancha foi bloqueada em tampão de bloqueio Odyssey TBS (LI-COR Biosciences) em rt por 1 hora, a seguir incubada com anticorpos primários contra MTHFD2 (ab56772 Abcam, 1:500) e carregando β-actina controle (ab6276 Abcam, 1:10,000) por toda a noite a 4 °C. Após lavar 3 x por 10 minutos em Tween20/TBS 0,1% (TBS-T), as manchas foram incubadas com solução de anticorpo secundário IgG anti-camundongo de burro IRDye 800CW 1:10.000 (LI-COR Biosciences) em rt por 1 hora, lavadas 3x por 10 minutos em TBS-T, a seguir imageadas usando um imageador Odyssey Fc (LI-COR Biosciences). A quantificação das intensidades de banda foi realizada usando software Image Studio (LI-COR Biosciences). Os resultados obtidos são mostrados nas figuras 2 e 3, da maneira aqui provida e descrita.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula I



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub> ou alquinila C<sub>2-6</sub> cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>1</sup>,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>2</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>3</sup>,

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>4</sup>, ou

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G;

cada R<sup>2</sup> representa independentemente

(i) halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>1a</sup>, -OR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>(R<sup>1d</sup>)(R<sup>1e</sup>), -N(R<sup>1f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>1g</sup>, -N(R<sup>1h</sup>)(R<sup>1i</sup>), -C(O)OR<sup>1j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>1k</sup>)(R<sup>1l</sup>),

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>5</sup>,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>6</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxigênio e A<sup>7</sup>;

n representa 0 a 3;

X representa -N(R<sup>3</sup>)- ou -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> representa H ou alquila C<sub>1-3</sub> opcionalmente substituída por



um ou mais flúor;

cada  $R^4$  representa independentemente H, flúor ou alquila  $C_{1-3}$  opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

G representa -OH, ou um grupo de ácido mono ou poliglutâmico;

cada qual de  $A^1$  a  $A^7$  representa independentemente

(i) halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-OR^{2b}$ ,  $-S(O)_pR^{2c}$ ,  $-S(O)_qN(R^{2d})(R^{2e})$ ,  $-N(R^{2f})S(O)_rR^{2g}$ ,  $-N(R^{2h})(R^{2i})$ ,  $-C(O)OR^{2j}$ , ou  $-C(O)N(R^{2k})(R^{2l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $B^1$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $B^2$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $B^3$ ;

cada  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  representa independentemente

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ;

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^4$ ;

cada  $R^{1b}$  a  $R^{1l}$  e  $R^{2b}$  a  $R^{2l}$  representa independentemente H ou

(i) alquila  $C_{1-6}$ , alquenila  $C_{2-6}$  ou alquinila  $C_{2-6}$ , em que cada tal grupo alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ ;

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos

independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^2$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^3$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $D^4$ ;

cada qual de  $B^1$  a  $B^3$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{OR}^{3b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{3d})(\text{R}^{3e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{3g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3h})(\text{R}^{3i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3k})(\text{R}^{3l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^1$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^2$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^3$ ;

cada  $D^1$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{4b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{4c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{4g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4h})(\text{R}^{4i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4k})(\text{R}^{4l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^4$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^5$ , ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^6$ ;

cada  $D^2$  a  $D^4$  representa independentemente

(i) halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{OR}^{4b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{4c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4e})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4f})\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{4g}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4h})(\text{R}^{4i})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4k})(\text{R}^{4l})$ ,

(ii) arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de oxi e  $E^4$ ,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais

grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>5</sup>, ou

(iv) heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e E<sup>6</sup>;

cada R<sup>3a</sup> e R<sup>4a</sup> representa independentemente alquila C<sub>1-3</sub> opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada R<sup>3b</sup> a R<sup>3l</sup>, e R<sup>4b</sup> a R<sup>4l</sup> representa independentemente H ou alquila C<sub>1-3</sub> opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada E<sup>1</sup> a E<sup>6</sup> representa independentemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R<sup>5a</sup>, -OR<sup>5b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>5c</sup>, -S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>5d</sup>)(R<sup>5e</sup>), -N(R<sup>5f</sup>)S(O)<sub>r</sub>R<sup>5g</sup>, -N(R<sup>5h</sup>)(R<sup>5i</sup>), -C(O)OR<sup>5j</sup>, ou -C(O)N(R<sup>5k</sup>)(R<sup>5l</sup>);

cada R<sup>5a</sup> representa independentemente alquila C<sub>1-3</sub> opcionalmente substituída por um ou mais flúor;

cada R<sup>5b</sup> a R<sup>5l</sup> representa independentemente H ou alquila C<sub>1-3</sub> opcionalmente substituída por um ou mais flúor; e

cada p, q e r representa independentemente 0, 1 ou 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> representa

(i) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>,

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de A<sup>2</sup>, ou

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> representa:

(i) alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e A<sup>1</sup>, ou

(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-G.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que G representa -OH ou um grupo de ácido

mono-glutâmico.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que cada  $A^1$  representa independentemente:

(i)  $-R^{2a}$ ,  $-N(R^{2f})S(O)_iR^{2g}$ ,  $-C(O)OR^{2j}$  ou  $-C(O)N(R^{2k})(R^{2l})$ ,

(ii) fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $B^1$ , ou

(iii) heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $B^2$ .

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

$R^{2a}$  representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ;

$R^{2f}$  representa H;

$R^{2g}$  representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^2$ ;

$R^{2j}$  representa alquila  $C_{1-6}$  ou H;

$R^{2k}$  representa H; e

$R^{2l}$  representa alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e  $D^1$ .

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que cada  $R^2$  representa independentemente, halo,  $-R^{1a}$  ou  $-OR^{1b}$ .

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

cada  $R^{1a}$  representa independentemente alquila  $C_{1-6}$  ou alquenila  $C_{2-6}$  cada qual opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de oxi e flúor; e

cada  $R^{1b}$  representa alquila  $C_{1-6}$  ou fenila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

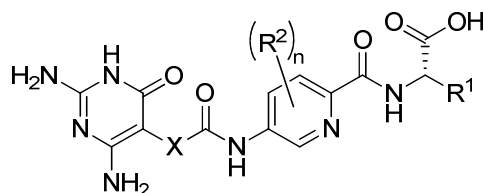
1 a 8, caracterizado pelo fato de que n representa 0 ou 1.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que cada R<sup>4</sup> representa H.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> representa H.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que X é -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é um composto da fórmula Ia



Ia

em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e n são da maneira definida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de:

ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]pentanodióico,

ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-3-fenilpropanóico,

ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-3-metilbutanóico,

ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico,

ácido (2S)-2-[(3-cloro-5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5 il)carbamoil]amino]piridin-2-il)formamido]pentanodióico,

ácido (2S)-2-[(5-[[[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

5-il)carbamoil]amino }-3-fluorpiridin-2-il)formamido] pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il }formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il }formamido)-3-fenilpropanóico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il }formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il }formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]propanóico,  
 ácido (2S)-2-cicloexil-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]acético,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il }formamido)-3-metilbutanóico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]-4-fenilbutanóico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]-2-fenilacético,  
 ácido (2S)-4-[(benzenossulfonyl)carbamoil]-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]butanóico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]hexanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(6-ciclopropoxi-5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino }piridin-2-il)formamido]pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({3-cloro-5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il }formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-

5-il)acetamido]-3-metilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-etenilpiridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(4S)-4-carboxi-4-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanamido]pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanóico,  
 ácido (2R)-2-[(4S)-4-carboxi-4-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}piridin-2-il)formamido]butanamido]pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenóxi]piridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-fenil]piridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(4S)-4-carboxi-4-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]piridin-2-il}formamido)butanamido]pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-6-metoxi]piridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-(trifluormetil)piridin-2-il}formamido)pentanodióico,  
 ácido (2S)-2-[(5-{{(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino}-3-fluorpiridin-2-il)formamido]-3-metilbutanóico,  
 ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-

il)butanóico,

ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-fenilpropanóico,

ácido (2S)-2-({5-[2-(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)acetamido]-3-fluorpiridin-2-il}formamido)-3-metilbutanóico, e

ácido (2S)-2-[(5-[(2,4-diamino-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-5-il)carbamoil]amino)-3-fluorpiridin-2-il]formamido]-3-fenilpropanóico,

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para uso como um produto farmacêutico.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e opcionalmente um ou mais excipiente farmacêuticamente aceitável.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico.

18. Método para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio, caracterizado pelo fato de que a modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, compreendendo administrar a um paciente que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato



desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico.

20. Composto para uso, uso ou método como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, é um distúrbio de proliferação celular.

21. Composto para uso, uso ou método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o distúrbio de proliferação celular é um selecionado do grupo que consiste em câncer; inflamação; doença autoimunes; e doenças enxerto contra hospedeiro.

22. Composto para uso, uso ou método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a inflamação ou doença enxerto contra hospedeiro é selecionada do grupo que consiste em:

asma, COPD, artrite reumatoide, lúpus sistêmico eritematoso, síndrome do intestino irritável (IBS), doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose múltipla, doenças linfoproliferativas, rejeição após transplante de órgão, granulomatose de Wegener, psoríase, Espondilite anquilosante, doença de Behçet, Guillain Barré, dermatomiosite, miosite, polimiosite, cirrose biliar primária, síndrome anti-fosfolipídica, hepatite autoimune, cardiomiopatia autoimune, alopecia areata, aterosclerose, diabetes tipo 1, uveíte autoimune, Síndrome de Goodpasture, doença de Graves, doença de Hashimoto, doença do tecido conectivo misto, miastenia grave, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, arterite de célula gigante, vasculite, síndrome de Churg-Strauss, síndrome pós-pólio, púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Peyronie e contratura de Dupuytren.

23. Composto para uso, uso ou método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia; linfomas; carcinomas, incluindo adenocarcinomas; linfoblastomas; glioblastomas; neuroblastomas; linfomas e

sarcomas.

24. Produto de combinação, caracterizado pelo fato de que compreende:

(I) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14; e

(II) um ou mais outro agente terapêutico que é usado no tratamento de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico,

em que cada qual dos componentes (I) e (II) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais um excipiente farmacologicamente aceitável.

25. Kit-de-partes, caracterizado pelo fato de que compreende:

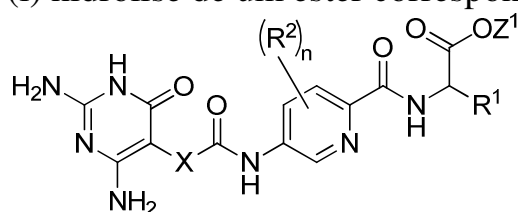
(a) uma formulação farmacêutica como definida na reivindicação 16; e

(b) um ou mais outro agente terapêutico que é usado no tratamento de uma doença ou distúrbio, onde modulação da atividade de metilenotetraidrofolato desidrogenase/cicloidrolase 2 (MTHFD2) exerce um efeito terapêutico, opcionalmente em mistura com um ou mais excipiente farmacologicamente aceitável,

cujos componentes (a) e (b) são cada qual providos em uma forma que é adequada para administração em conjunto um com o outro.

26. Processo para a preparação de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

(i) hidrólise de um éster correspondente da fórmula II



II

em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e  $Z^1$  representa

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

(b) fenila,

em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso;

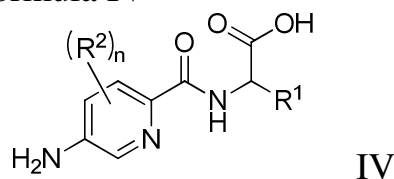
(ii) para compostos compreendendo uma ou mais frações adicionais de ácido carboxílico, hidrólise de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um composto da fórmula II em que a uma ou mais frações adicionais de ácido carboxílico estão em vez disso presentes como um grupo da fórmula  $-C(O)OZ^2$ , em que cada  $Z^2$  representa independentemente

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

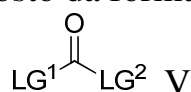
(b) fenila,

em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de íons de hidróxido aquoso;

(iii) para compostos em que X representa  $-NH-$ , reação de um composto da fórmula IV



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, com um composto da fórmula V

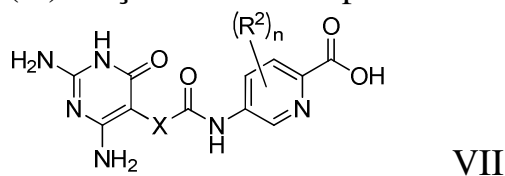


em que  $LG^1$  e  $LG^2$  cada qual representa grupos abandonadores adequados, e um composto da fórmula VI

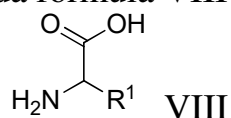


em que  $R^3$  é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal adequado do mesmo em condições conhecidas pelos versados na técnica, tal como na presença de um solvente adequado e opcionalmente uma base adequada;

(iv) reação de um composto da fórmula VII

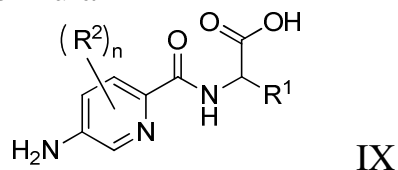


ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^2$  e  $n$  são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, com um composto da fórmula VIII

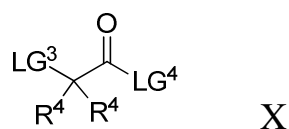


em que  $R^1$  é da maneira definida para compostos da fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em condições conhecidas pelos versados na técnica; ou

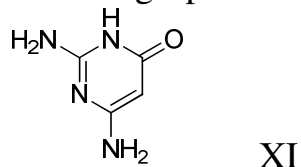
(v) para compostos em que X representa  $-CH_2-$ , reação de um composto da fórmula IX



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $n$  são da maneira definida para compostos da fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, com um composto da fórmula X

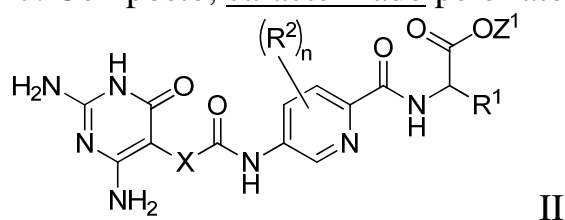


em que cada  $R^4$  é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e cada qual de  $LG^3$  e  $LG^4$  representa independentemente um grupo abandonador, e um composto da fórmula XI



ou um derivado adequadamente protegido do mesmo, em condições conhecidas pelos versados na técnica.

27. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula II



ou um sal do mesmo,

em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  e  $X$  são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e

$Z^1$  representa

(a) alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituída por um ou mais fenila, ou

(b) fenila.

FIG. 1A

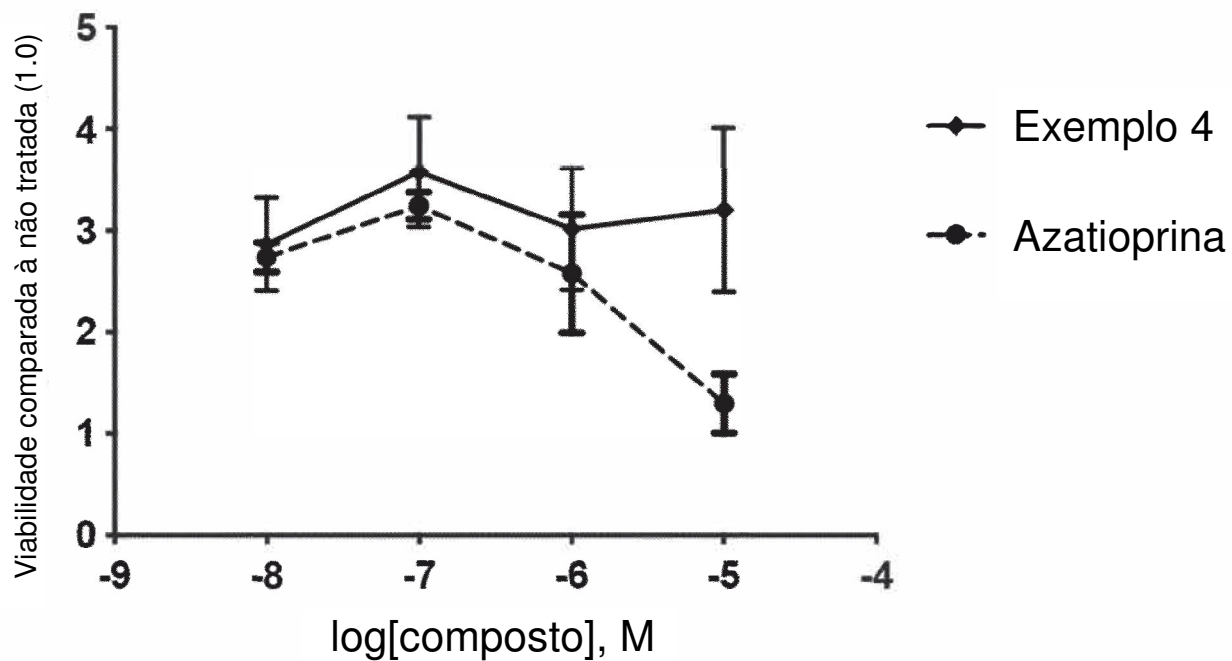


FIG. 1B

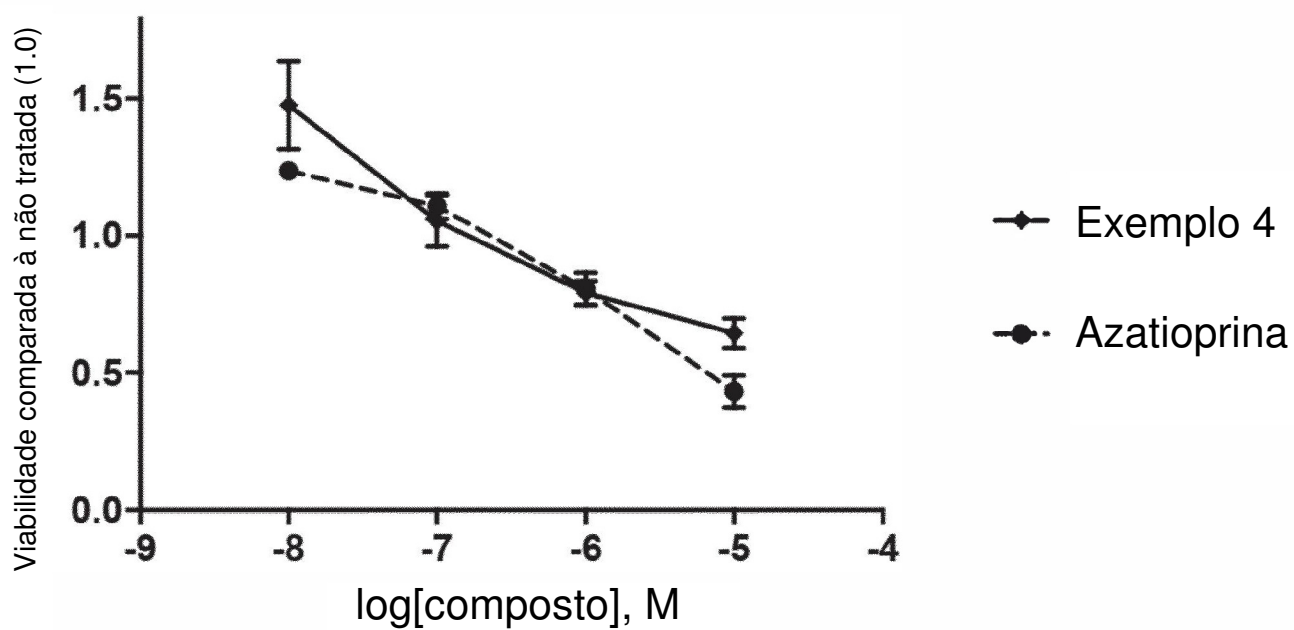


FIG. 2

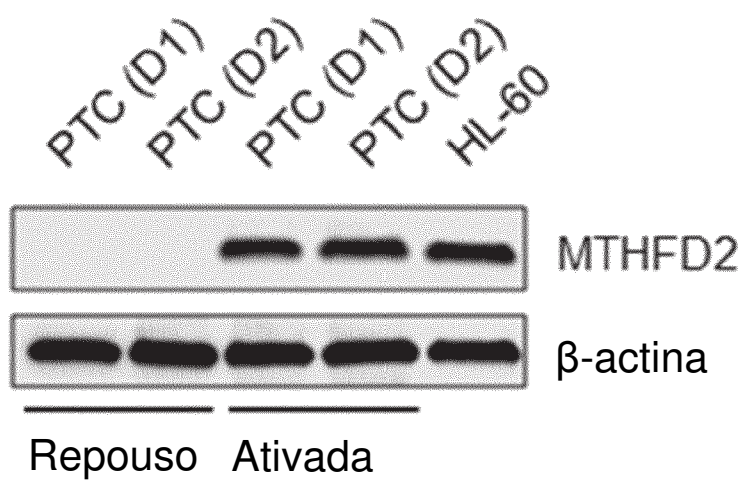
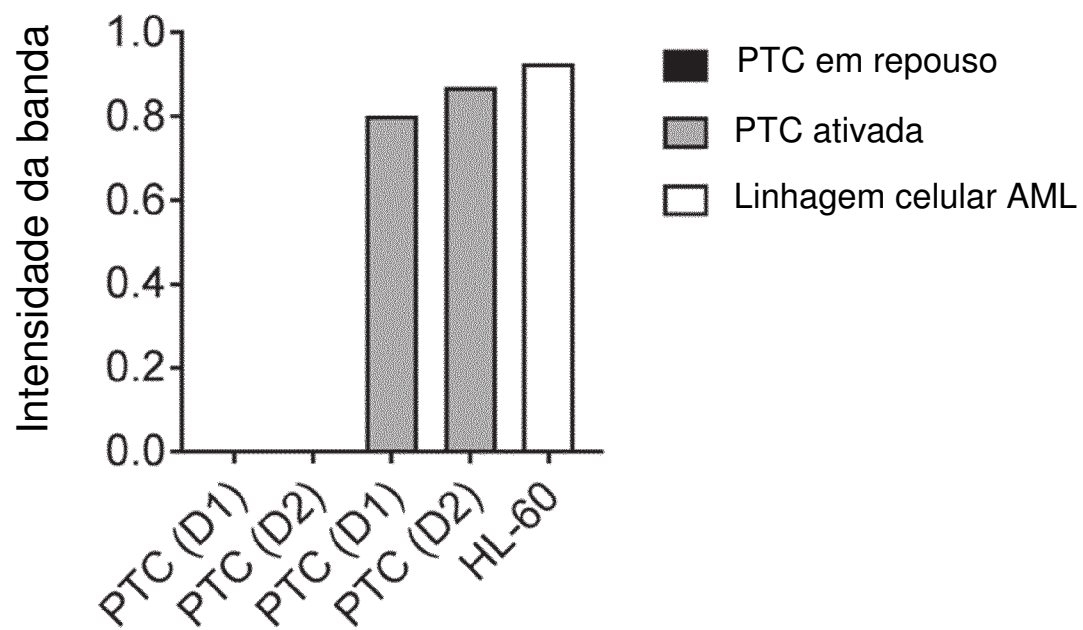


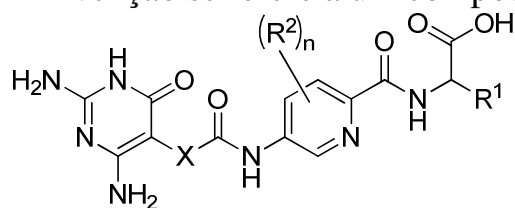
FIG. 3



RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT-DE-PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

A invenção se refere a um composto da fórmula I



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. O composto é útil na terapia, por exemplo, para o tratamento de cânceres, inflamação, doenças autoimunes e doenças enxerto contra hospedeiro (por exemplo, em pacientes com transplante). Além disso, a invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou seu sal e um método para preparar o composto.